

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®)

Johnson & Johnson

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis	20
Abkürzungsverzeichnis	44
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	48
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	49
4.1.1 Fragestellung.....	49
4.1.2 Datenquellen.....	50
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	50
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen.....	51
4.1.5 Informationssynthese und -analyse	51
4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	52
4.1.6.1 Mortalität.....	52
4.1.6.2 Morbidität.....	53
4.1.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	56
4.1.6.4 Verträglichkeit	58
4.1.7 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	63
4.2 Methodik.....	68
4.2.1 Fragestellung.....	68
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	74
4.2.3 Informationsbeschaffung	83
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	83
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	83
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	84
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	86
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	87
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	88
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	90
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	90
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	91
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	92
4.2.5.2.2 Eingeschlossene Endpunkte.....	92
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	94
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	94
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	104
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit	106
4.2.5.2.3 Analysepopulation.....	112
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	114
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	117
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	118

4.2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	119
4.2.5.5.1	Übersicht über die Subgruppen	120
4.2.5.5.2	Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen.....	123
4.2.5.5.3	Methodik der Subgruppenanalysen	123
4.2.5.6	Indirekte Vergleiche	124
4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	127
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	127
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	129
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	132
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	133
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	135
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	150
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation	151
4.3.1.2.1.3	Intervention	152
4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapien	153
4.3.1.2.1.5	Dauer der Studien	158
4.3.1.2.1.6	Analysezeitraum	160
4.3.1.2.1.7	Endpunkte.....	161
4.3.1.2.1.8	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	161
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	162
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	163
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	164
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben – RCT	166
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	172
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT.....	176
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Ansprechen – RCT	179
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität – RCT	190
4.3.1.3.1.6	Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT	193
4.3.1.3.1.7	Morbidität – EQ-5D VAS – RCT	196
4.3.1.3.1.8	Morbidität – EORTC QLQ-C30 – RCT.....	207
4.3.1.3.1.9	Morbidität – MySiM-Q Total Symptom Score – RCT.....	248
4.3.1.3.1.10	Morbidität – PGIS – RCT	261
4.3.1.3.1.11	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT ...	274
4.3.1.3.1.12	Gesundheitsbezogene Lebensqualität - MySiM-Q Total Impact Score – RCT.....	306

4.3.1.3.1.13	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT	318
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	389
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidity, Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	415
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	652
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	653
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	653
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	653
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	654
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	654
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	654
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	657
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	657
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	657
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	657
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	658
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	659
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	659
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	661
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	661
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	661
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	661
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	662
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	662
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	662
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	663
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	663
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	664
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	664
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	664
4.4.2.1	Mortalität.....	665
4.4.2.2	Morbidity.....	667
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	670
4.4.2.4	Verträglichkeit	672
4.4.2.5	Gesamtschau	677
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	682
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	682
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	682
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	683
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	683

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	683
4.6	Referenzliste	684
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	692
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	695
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	698
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	699
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	704
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	741
Anhang 4-G	: Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten PRO	777
Anhang 4-H	: Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT	807
Anhang 4-I	: Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE	890
Anhang 4-J	: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht- signifikant).....	951

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Gesamtschau der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens	64
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung für das zu bewertende Arzneimittel Ciltacel.....	78
Tabelle 4-3: Übersicht aller patientenrelevanter und klinisch relevanter Endpunkte in der Studie CARTITUDE-4	93
Tabelle 4-4: Analyse-Populationen in der Studie CARTITUDE-4	113
Tabelle 4-5: Präspezifizierte Erhebungszeitpunkte der Rücklaufquoten je Behandlungsarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-6: Subgruppen für die Studie CARTITUDE-4.....	121
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-15: Vortherapien im DPd/PVd-Arm mit Wirkstoffen der Vergleichstherapie der Studie CARTITUDE-4	155
Tabelle 4-16: Mediane Nachbeobachtungsdauer in Monaten je Endpunkt in der Studie CARTITUDE-4.....	160
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Mortalität - <i>Gesamtüberleben</i>	167
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - <i>Gesamtüberleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4.....	169
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Morbidität – <i>PFS</i>	173

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>PFS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität – <i>PFS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4	174
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i>	176
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4	178
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Morbidität – <i>Ansprechrate</i>	179
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Ansprechrate</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – <i>Ansprechrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4	183
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zum Ansprechen</i>	184
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4	186
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i>	187
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4	189
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität – <i>MRD-Negativität</i>	191
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>MRD-Negativität</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität – <i>MRD-Negativitätsrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4	192
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i>	193
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4	195
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i>	196
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-45: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments – <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200

Tabelle 4-46: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	202
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität - <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	204
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30</i>	207
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-50: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments – <i>EORTC QLQ-C30</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-51: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	214
Tabelle 4-52: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	215
Tabelle 4-53: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	217
Tabelle 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	219
Tabelle 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	221
Tabelle 4-56: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	223
Tabelle 4-57: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	225
Tabelle 4-58: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	227
Tabelle 4-59: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	229
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	231
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	238
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Morbidität – <i>MySim-Q Total Symptom Score</i>	248
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>MySim-Q</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Tabelle 4-64: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments – <i>MySim-Q Total Symptom Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-65: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Symptom Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	255
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Morbidität – <i>MySim-Q Total Symptom Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	257
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Morbidität – <i>PGIS</i>	261

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>PGIS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Tabelle 4-69: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments – <i>PGIS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Tabelle 4-70: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>PGIS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	267
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Morbidität – <i>PGIS</i> \geq <i>Schwellenwert 1 Punkt</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	269
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	274
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	275
Tabelle 4-74: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	277
Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	282
Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	284
Tabelle 4-77: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	286
Tabelle 4-78: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	288
Tabelle 4-79: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	290
Tabelle 4-80: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	292
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung</i> , aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	294
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung</i> , aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	299
Tabelle 4-83: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand <i>MySim-Q Total Impact Score</i>	306
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand <i>MySim-Q</i>	308
Tabelle 4-85: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments – <i>MySim-Q Total Impact Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	309
Tabelle 4-86: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>CARTITUDE-4</i>	313

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>MySim-Q Total Impact Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4.....	315
Tabelle 4-88: Operationalisierung von Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT.	318
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen – Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	321
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4.....	324
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Jegliche UE</i> , die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	330
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	358
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwerwiegende UE</i> , die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	367
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	370
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	379
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4.....	383
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> (nur für den Ciltacel-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4.....	385
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität</i> (nur für den Ciltacel-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4.....	387
Tabelle 4-99: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen, Studie CARTITUDE-4.....	391
Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie CARTITUDE-4.....	396

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	415
Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	418
Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS - Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	420
Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Schmerz) - Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	425
Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Fatigue) - Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	430
Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Fatigue) - Verschlechterung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	441
Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Dyspnoe) - Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	444
Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Dyspnoe) - Verschlechterung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	451
Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Insomnie) - Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	456
Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Insomnie) - Verschlechterung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	462
Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Appetitlosigkeit) - Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	467
Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Appetitlosigkeit) - Verschlechterung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	472
Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Obstipation) - Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	480
Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Diarrhoe) - Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	489

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Finanzielle Schwierigkeiten)</i> - <i>Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	492
Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Finanzielle Schwierigkeiten)</i> - <i>Verschlechterung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	495
Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Symptom Score</i> - <i>Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	501
Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>PGIS</i> - <i>Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	506
Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>PGIS</i> - <i>Verschlechterung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	511
Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Physische Funktion)</i> - <i>Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	514
Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Emotionale Funktion)</i> - <i>Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	518
Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Kognitive Funktion)</i> - <i>Verschlechterung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	533
Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Soziale Funktion)</i> - <i>Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	542
Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Allgemeiner Gesundheitszustand)</i> - <i>Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	556
Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> - <i>Verbesserung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	566
Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> - <i>Verschlechterung</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	579
Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	590

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	595
Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	603
Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Jegliche unerwünschte Ereignisse - signifikante SOC</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	608
Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Jegliche unerwünschte Ereignisse - signifikante PT</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	624
Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome</i> aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	646
Tabelle 4-133: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen	653
Tabelle 4-134: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	654
Tabelle 4-135: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	655
Tabelle 4-136: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	655
Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	656
Tabelle 4-138: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	656
Tabelle 4-139: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	658
Tabelle 4-140: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	659
Tabelle 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	659
Tabelle 4-142: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	660
Tabelle 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen...	662
Tabelle 4-144: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	662
Tabelle 4-145: Gesamtschau der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens	678
Tabelle 4-146: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	682
Tabelle 4-147 (Anhang 4-A1): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	693
Tabelle 4-148 (Anhang 4-A1): Dokumentation der Recherche in Medline.....	693
Tabelle 4-149 (Anhang 4-A1): Dokumentation der Recherche in Embase	694

Tabelle 4-150 (Anhang 4-B1): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	695
Tabelle 4-151 (Anhang 4-B1): Dokumentation der Recherche in EU-CTR	696
Tabelle 4-152 (Anhang 4-B1): Dokumentation der Recherche in CTIS	696
Tabelle 4-153 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel.....	699
Tabelle 4-154 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	699
Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CARTITUDE-4.....	705
Tabelle 4-156 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CARTITUDE-4	742
Tabelle 4-157 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Studie CARTITUDE-4.....	952
Tabelle 4-158 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> Studie CARTITUDE-4	957
Tabelle 4-159 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	961
Tabelle 4-160 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	967
Tabelle 4-161 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	973
Tabelle 4-162 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	979
Tabelle 4-163 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Schmerz) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	985
Tabelle 4-164 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Schmerz) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	991
Tabelle 4-165 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Schmerz) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	997
Tabelle 4-166 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Schmerz) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1003
Tabelle 4-167 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Fatigue) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1009
Tabelle 4-168 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Fatigue) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1015

Tabelle 4-169 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Fatigue) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1021
Tabelle 4-170 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Fatigue) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1027
Tabelle 4-171 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1033
Tabelle 4-172 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1039
Tabelle 4-173 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1045
Tabelle 4-174 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1051
Tabelle 4-175 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Dyspnoe) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1058
Tabelle 4-176 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Dyspnoe) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1064
Tabelle 4-177 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Dyspnoe) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1070
Tabelle 4-178 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Dyspnoe) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1076
Tabelle 4-179 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Insomnie) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1082
Tabelle 4-180 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Insomnie) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1088
Tabelle 4-181 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Insomnie) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1094
Tabelle 4-182 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Insomnie) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1100

Tabelle 4-183 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Appetitlosigkeit) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1106
Tabelle 4-184 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Appetitlosigkeit) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1112
Tabelle 4-185 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Appetitlosigkeit) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1118
Tabelle 4-186 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Appetitlosigkeit) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1124
Tabelle 4-187 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Obstipation) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1130
Tabelle 4-188 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Obstipation) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1136
Tabelle 4-189 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Obstipation) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1142
Tabelle 4-190 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Obstipation) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1148
Tabelle 4-191 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Diarrhoe) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1154
Tabelle 4-192 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Diarrhoe) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1160
Tabelle 4-193 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Diarrhoe) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1166
Tabelle 4-194 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Diarrhoe) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1172
Tabelle 4-195 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Finanzielle Schwierigkeiten) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1178
Tabelle 4-196 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Finanzielle Schwierigkeiten) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1184

Tabelle 4-197 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Finanzielle Schwierigkeiten) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1190
Tabelle 4-198 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Finanzielle Schwierigkeiten) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1196
Tabelle 4-199 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1202
Tabelle 4-200 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1208
Tabelle 4-201 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1214
Tabelle 4-202 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1221
Tabelle 4-203 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PGIS – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1227
Tabelle 4-204 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PGIS – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1233
Tabelle 4-205 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PGIS – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1239
Tabelle 4-206 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PGIS – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1245
Tabelle 4-207 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Physische Funktion) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1251
Tabelle 4-208 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Physische Funktion) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1257
Tabelle 4-209 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Physische Funktion) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1263
Tabelle 4-210 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Physische Funktion) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1269
Tabelle 4-211 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Rollenfunktion) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1275
Tabelle 4-212 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Rollenfunktion) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1281

Tabelle 4-213 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Rollenfunktion) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1287
Tabelle 4-214 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Rollenfunktion) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1293
Tabelle 4-215 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Emotionale Funktion) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1299
Tabelle 4-216 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Emotionale Funktion) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1305
Tabelle 4-217 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Emotionale Funktion) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1311
Tabelle 4-218 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Emotionale Funktion) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1317
Tabelle 4-219 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Kognitive Funktion) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1323
Tabelle 4-220 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Kognitive Funktion) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1329
Tabelle 4-221 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Kognitive Funktion) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1335
Tabelle 4-222 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Kognitive Funktion) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1341
Tabelle 4-223 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Soziale Funktion) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1347
Tabelle 4-224 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Soziale Funktion) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1353
Tabelle 4-225 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Soziale Funktion) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1359
Tabelle 4-226 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Soziale Funktion) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1365

Tabelle 4-227 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1371
Tabelle 4-228 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4	1377
Tabelle 4-229 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1383
Tabelle 4-230 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4 ...	1389
Tabelle 4-231 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1395
Tabelle 4-232 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1401
Tabelle 4-233 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4	1407
Tabelle 4-234 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verschlechterung</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1414
Tabelle 4-235 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1420
Tabelle 4-236 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , Studie CARTITUDE-4.....	1426
Tabelle 4-237 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Studie CARTITUDE-4	1432
Tabelle 4-238 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> , Studie CARTITUDE-4	1438
Tabelle 4-239 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> , Studie CARTITUDE-4	1444
Tabelle 4-240 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Jegliche UE - SOC</i> , Studie CARTITUDE-4	1446
Tabelle 4-241 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 - SOC)</i> , Studie CARTITUDE-4	1481
Tabelle 4-242 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Jegliche UE - PT</i> , Studie CARTITUDE-4	1499
Tabelle 4-243 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 - PT)</i> , Studie CARTITUDE-4	1597
Tabelle 4-244 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome (Jegliche UE)</i> , Studie CARTITUDE-4 .	1626

Tabelle 4-245 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom (Jegliche UE)*, Studie CARTITUDE-4..... 1632

Tabelle 4-246 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität (Jegliche UE)*, Studie CARTITUDE-4..... 1633

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: TEAE Definition in der Studie CARTITUDE-4	108
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	170
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse	171
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für <i>PFS</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	175
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	179
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	187
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Dauer des Ansprechens</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	190
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	196
Abbildung 4-11: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	203
Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	215
Abbildung 4-13: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	216
Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit</i> und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	218
Abbildung 4-15: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	220
Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	222
Abbildung 4-17: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	224
Abbildung 4-18: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	226
Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	228
Abbildung 4-20: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	230

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	237
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	244
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Obstipation – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	245
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Fatigue – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	245
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	246
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Dyspnoe – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	246
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Obstipation – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	247
Abbildung 4-28: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Symptom Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	256
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für <i>MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	260
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für <i>MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	260
Abbildung 4-31: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>PGIS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	268
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für <i>PGIS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	272
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für <i>PGIS – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	272
Abbildung 4-34: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	283
Abbildung 4-35: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	285
Abbildung 4-36: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	287
Abbildung 4-37: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	289

Abbildung 4-38: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	291
Abbildung 4-39: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	293
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	303
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Physische Funktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	304
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Rollenfunktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	304
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Emotionale Funktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	305
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Kognitive Funktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	305
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	306
Abbildung 4-46: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4	314
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	327
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3)</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	327
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	328
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (\geq1 Therapiekomponente)</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	328
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4 ..	329
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Anämie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	345
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	345
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Lymphopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	346
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Immunsystems</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	346

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Hypogammaglobulinämie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	347
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	347
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Übelkeit</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	348
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Grippeähnliche Erkrankungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	348
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	349
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT COVID-19</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	349
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Bronchitis</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	350
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Kopfschmerzen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	350
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Gesichtslähmung</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	351
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	351
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Hyperkaliämie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	352
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Appetit vermindert</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	352
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Hypophosphatämie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	353
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4 ...	353
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	354
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Schlaflosigkeit</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	354
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Depression</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	355
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Hypotonie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	355
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	356
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - PT Katarakt</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	356

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	357
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	363
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Anämie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	363
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Lymphopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	364
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Leukopenie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	364
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	365
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Immunsystems</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	365
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Hypogammaglobulinämie</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	366
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Psychiatrische Erkrankungen</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	366
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Jegliche UE – Sekundärmalignome</i> , Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	384
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Jegliche UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> , Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	386
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> , Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	386
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Jegliche UE – Neurotoxizität</i> , Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	388
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität</i> , Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	388
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Subgruppe <i>ECOG-PS, Kategorie 0</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	416
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Subgruppe <i>ECOG-PS, Kategorie ≥ 1</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	417
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , Subgruppe: <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	419

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , Subgruppe: <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	419
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	422
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	423
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>Männlich</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	423
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>Weiblich</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	424
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	427
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Nordamerika</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	428
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Andere</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	428
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	429
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	429
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	434
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Nordamerika</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	435
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Region</i> , Kategorie <i>Andere</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	435
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>Weiß</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	435

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Kategorie Andere, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	436
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Europa, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	436
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Nordamerika, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	437
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Andere, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	437
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie I, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	438
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie II, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	438
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie III, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	439
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Kategorie Niedrig, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	439
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Kategorie Intermediär, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	440
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Kategorie Hoch, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	440
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Kategorie Normal, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	442
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Kategorie Beeinträchtigt, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	443
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie PVd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	447
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	447

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Kategorie IgG, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	448
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Kategorie Nicht-IgG, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	448
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie Pvd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	449
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	449
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Kategorie IgG, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	450
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Kategorie Nicht-IgG, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	450
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	453
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	454
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	454
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	455
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie Pvd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	459
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	459
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	459
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	460

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie PVd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	460
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	461
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion, Kategorie Normal, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	464
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktion, Kategorie Beeinträchtigt, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	465
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	465
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	466
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	469
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	470
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	470
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	471
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	475
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	475
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Kategorie Hochrisiko, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	476
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Kategorie Standardrisiko, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	476

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 0, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	477
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 1, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	477
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Europa, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	478
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Nordamerika, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	478
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Andere, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	479
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 1, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	484
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 2 oder 3, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	484
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	485
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	485
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktärität gegenüber PI + IMiD, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	486
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktärität gegenüber PI + IMiD, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	486
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 1, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	487
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 2 oder 3, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	487

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	488
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	488
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie PVd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	490
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	491
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Kategorie Männlich, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	493
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Kategorie Weiblich, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	494
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie PVd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	498
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	498
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	498
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	499
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	499
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	500
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Kategorie Normal, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	503

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Kategorie Beeinträchtigt, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	504
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Kategorie IgG, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	504
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Kategorie Nicht-IgG, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	505
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Kategorie Hochrisiko, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	508
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Kategorie Standardrisiko, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	509
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Kategorie Standardrisiko, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	509
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Kategorie Standardrisiko, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	510
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	512
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	513
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie PVd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	516
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	517
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie PVd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	524
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	524

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	525
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	525
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie Pvd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	526
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	526
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie I, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	527
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie II, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	527
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie III, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	528
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	528
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	529
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	529
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	530
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	530

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	531
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	531
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	532
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	537
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	537
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	538
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	538
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Kategorie Niedrig, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	539
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Kategorie Intermediär, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	539
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Kategorie Hoch, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	540
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 0, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	540
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie \geq1, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	541

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie PVd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	547
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	547
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	548
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	548
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie PVd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	549
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	549
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie I, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	550
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie II, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	550
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie III, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	551
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i> .	551
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	552
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	552
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	553

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	553
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i> ..	554
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	554
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	555
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie Pvd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	560
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	560
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie Pvd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	561
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	561
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie I, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	562
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie II, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	562
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie III, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	563
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte,</i>	

<i>Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	563
<i>Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	564
<i>Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	564
<i>Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	565
<i>Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Europa, ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	570
<i>Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Nordamerika, ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	571
<i>Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Andere, ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	571
<i>Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie Pvd, ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	572
<i>Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	572
<i>Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	573
<i>Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	573
<i>Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Europa, ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	574
<i>Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Nordamerika, ITT-Population, 2.</i> Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	574

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> – <i>Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Andere, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	575
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> – <i>Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie PVd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	575
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> – <i>Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	576
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> – <i>Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Kategorie IgG, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	576
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> – <i>Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Kategorie Nicht-IgG, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	577
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> – <i>Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	577
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> – <i>Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	578
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> - <i>Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 1, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	583
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> - <i>Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 2 oder 3, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	584
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> - <i>Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	584
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> - <i>Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	585
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score</i> - <i>Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl</i>	

<i>der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 1, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	585
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 2 oder 3, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	586
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	586
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	587
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	588
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	588
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	589
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	589
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE, Subgruppe: Tumorlast, Kategorie Niedrig, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	592
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE, Subgruppe: Tumorlast, Kategorie Intermediär, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	593
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE, Subgruppe: Tumorlast, Kategorie Hoch, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	593
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Kategorie Männlich, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	594
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Kategorie Weiblich, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4</i>	594

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , <i>Subgruppe: ISS Stadium</i> , Kategorie <i>I</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	598
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , <i>Subgruppe: ISS Stadium</i> , Kategorie <i>II</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	598
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , <i>Subgruppe: ISS Stadium</i> , Kategorie <i>III</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	599
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , <i>Subgruppe: Nierenfunktion</i> , Kategorie <i><60 mL/min/1.73 m²</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	599
Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , <i>Subgruppe: Nierenfunktion</i> , Kategorie <i>≥ 60 mL/min/1.73 m²</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	600
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , <i>Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	600
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , <i>Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	601
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , <i>Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	601
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , <i>Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	602
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> , <i>Subgruppe: Therapieentscheidung</i> , Kategorie <i>PVd</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	605
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> , <i>Subgruppe: Therapieentscheidung</i> , Kategorie <i>DPd</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	606
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> , <i>Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	606
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> , <i>Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	607
Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , <i>Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien</i> , Kategorie <i>I</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4.....	614

Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Anzahl der vorangegangenen Therapielinien</i> , Kategorie <i>2 oder 3</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	614
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber PI und IMiD</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4;.....	615
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber PI und IMiD</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	615
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit Bortezomib</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	616
Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit Bortezomib</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	616
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	617
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	617
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	618
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	618
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	619
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	619
Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Tumorlast</i> , Kategorie <i>Niedrig</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	620

Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Tumorlast</i> , Kategorie <i>Intermediär</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	620
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Tumorlast</i> , Kategorie <i>Hoch</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	621
Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber PI und IMiD</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	621
Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber PI und IMiD</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	622
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>Weiß</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	622
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>Andere</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	623
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>Normal</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	632
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>Beeinträchtigt</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	632
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>Weiblich</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	632
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>Männlich</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	633
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>Normal</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	633
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>Beeinträchtigt</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	634
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber PI und IMiD</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	634

Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber PI und IMiD</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	635
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	635
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit (Gesamtrate UE)</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	636
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>IgG</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	636
Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Myelomtyp</i> , Kategorie <i>Nicht-IgG</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	637
Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Extramedulläres Plasmazytom</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	637
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Extramedulläres Plasmazytom</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	638
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Extramedulläres Plasmazytom</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	638
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Extramedulläres Plasmazytom</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	639
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Baseline ECOG-PS</i> , Kategorie <i>0</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	639
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Baseline ECOG-PS</i> , Kategorie ≥ 1 , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	640
Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>Normal</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	640
Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetit vermindert (Gesamtrate UE)</i> , Subgruppe: <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>Beeinträchtigt</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	641
Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>ISS Stadium</i> , Kategorie <i>I</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	641

Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>ISS Stadium</i> , Kategorie <i>II</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	642
Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>ISS Stadium</i> , Kategorie <i>III</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	642
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Tumorlast</i> , Kategorie <i>Niedrig</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	643
Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Tumorlast</i> , Kategorie <i>Intermediär</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	643
Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Tumorlast</i> , Kategorie <i>Hoch</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	644
Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber PI und IMiD</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	644
Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber PI und IMiD</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	645
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Sekundärmalignome - Jegliche UE</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	648
Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Sekundärmalignome - Jegliche UE</i> , Subgruppe: <i>Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	649
Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Sekundärmalignome - Jegliche UE</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit Daratumumab</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	649
Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Sekundärmalignome - Jegliche UE</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit Daratumumab</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	650
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Sekundärmalignome - Jegliche UE</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab</i> , Kategorie <i>Ja</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	650
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Sekundärmalignome - Gesamtrate UE</i> , Subgruppe: <i>Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab</i> , Kategorie <i>Nein</i> , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4	651
Abbildung 4-339: Flowchart zur Studie CARTITUDE-4 (2. Interimsanalyse 01.05.2024)..	740

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Events of Special Interest (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASBMT	American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
BCMA	B-Cell Maturation Antigen (B-Zell-Reifungs-Antigen)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAR	Chimärer Antigen Rezeptor
CAR-T	Chimärer Antigen Rezeptor T-Zell
Ciltacel	Ciltacabtagene Autoleucel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRS	Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPd	Daratumumab, Pomalidomid, Dexamet
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	EuroQol Five Dimensions Questionnaire
EQ-5D VAS	EuroQol Five Dimensions Visual Analoge Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second (forciertes Ausatemungsvolumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Graft-versus-Host-Erkrankung)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICANS	Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie)
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMiD	Immunomodulatory Drug (Immunmodulierende Substanz)
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
ISS	International Staging System
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche

Abkürzung	Bedeutung
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MR	Minimal Response (Minimales Ansprechen)
MRD	Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MySim-Q	Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse
OR	Odds Ratio
p.o.	per os
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell (mononukleäre Zellen des peripheren Blutes)
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PI	Proteasom-Inhibitor
PR	Partial Response (teilweises Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcomes
PRO-CTCAE	Patient Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PVd	Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
R-ISS	Revised International Staging System
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
sc.	subkutan
sCR	Stringent Complete Response (stringentes vollständiges Ansprechen)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Very Good Partial Response (sehr gutes partielles Ansprechen)
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Das vorliegende Modul 4 umfasst die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ciltacabtagene autoleucl (Ciltacel). Ciltacel ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator (IMiD) und einen Proteasom-Inhibitor (PI), und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Aus Sicht von Johnson & Johnson (J&J) ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) (siehe Abschnitt 4.2.1):

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd)
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind) (PVd)
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplet- oder Duplett-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)

- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.

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 (CTIS)* der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) und dem *Arzneimittelinformationssystem (AMIce)* sowie dem Suchportal der EMA ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchsucht.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens im Sinne von § 35a SGB V von Ciltacel wird auf Grundlage der Phase-III-Zulassungsstudie 68284528MMY3002 (im Folgenden „CARTITUDE-4“) bewertet. Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte und multizentrisch durchgeführte Phase-III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ciltacel gegenüber einer Therapie mit DPd oder PVd bei Studienteilnehmern in der vorliegenden Indikation untersucht wird.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 beziehen sich auf Daten, die vom Screening des ersten Studienteilnehmers am 30.06.2020 bis zum 01.05.2024 (2. Datenschnitt) erhoben wurden. Dieser Datenschnitt stellt die im Studienprotokoll präspezifizierte Finale Analyse zum progressionsfreien Überleben (PFS) dar.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation von Studien im Anwendungsgebiet von Ciltacel, die für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Für die Nutzenbewertung werden solche Studien eingeschlossen, die Ciltacel im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Die Dosierung von Ciltacel richtet sich nach der Fachinformation. Geeignete Studien liefern Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt in der gegenständlichen Indikation. 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.

Der Einschluss des Studientyps orientiert sich an der Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und berücksichtigt solche, welche mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ciltacel wird die multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie CARTITUDE-4 identifiziert, diese entspricht dem höchsten Evidenzgrad (Evidenzstufe 1b).

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie CARTITUDE-4 wird gemäß den in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet (1). Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan und der Studienbericht der Studie CARTITUDE-4.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

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

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

4.1.5 Informationssynthese und -analyse

Die herangezogene Studie CARTITUDE-4 wird anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)- Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E). Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ciltacel gegenüber der Vergleichstherapie ergibt sich im gegenständlichen Anwendungsgebiet aus der Studie CARTITUDE-4. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in den jeweiligen Kategorien diskutiert. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Ergebnisse der Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ciltacel herangezogen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Hauptanalyse des 2. Datenschnitts betrachtet.

4.1.6.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Aus dem zunehmenden Einsatz von Lenalidomid in der Versorgung, insbesondere in der Erstlinientherapie, hat sich mit der Indikation des Lenalidomid-refraktären Multiplen Myeloms eine distinkte Patientenpopulation mit einer schlechten Prognose entwickelt, die sich durch einen hohen ungedeckten Bedarf charakterisiert. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist ein zentrales Therapieziel in der Behandlung dieses Patientenkollektivs, das im Vergleich zu Patienten, die nicht refraktär gegenüber Lenalidomid sind, eine noch ungünstigere Überlebensprognose aufweist (2).

Im Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigen die Ergebnisse des 2. Datenschnittes der Studie CARTITUDE-4 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,64 Monaten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu der Therapie mit DPd beziehungsweise (bzw.) PVd. Im Vergleich der jeweiligen Studienarme ergibt sich eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 45% (HR=0,55 [0,39; 0,79]; p=0,0011). In der Gesamtschau zeigt sich ein nachhaltiger signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Ciltacel gegenüber dem Kontrollarm im Endpunkt *Gesamtüberleben*, der konsistent mit den vorherigen Datenschnitten ist. Das mediane Gesamtüberleben wird in keinem der Studienarme erreicht.

Dieses Ergebnis wird in der ergänzend dargestellten Sensitivitätsanalyse bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt sich unter Zuschnitt der CARTITUDE-4 Studienpopulation auf das exakte Label (Ausschluss von 6 Studienteilnehmern mit einer Krankheitsprogression nach der letzten Therapielinie) sowie auf die durch den G-BA definierte Einschränkung für PVd (Ausschluss von 3 PVd-Patienten im Kontrollarm die nicht CD-38 refraktär sind) eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 46% (HR=0,54 [0,37; 0,77]; p=0,0008). Das Ergebnis ist konsistent zur Auswertung innerhalb der ITT-Population.

Mit Ciltacel liegt erstmals eine Therapie vor, für die ein Überlebensvorteil bei Lenalidomid-refraktären Patienten gezeigt werden konnte. Weitere verfügbare Therapieoptionen im

Anwendungsgebiet, die monoklonale Antikörper, PI und Pomalidomid kombinieren und deren zugrunde liegenden Zulassungsstudien erhebliche Anteile Lenalidomid-refraktärer Patienten umfassen (33%-93%), konnten bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer zwischen 40 und 65 Monaten und Hazard Ratios (HR) von 0,78 bis 0,94 bislang keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit vorweisen (3-8). Mit Ciltacel hingegen wird eine signifikante Überlebenszeitverlängerung nach einer Nachbeobachtungsdauer von 33,64 Monaten erreicht. Auch die Stärke des Überlebenseffektes mit einem Hazard Ratio von 0,55 (2. Datenschnitt) übertrifft wesentlich die der Dreifachkombinationen in einem Patientenkollektiv, das mit einem Anteil von 100% Lenalidomid-refraktären Patienten eine im Vergleich noch ungünstigere Überlebensprognose aufweist.

Die Therapieergebnisse im Endpunkt *Gesamtüberleben* unterstreichen den therapeutischen Stellenwert von Ciltacel bei Lenalidomid-refraktären Patienten. Eine Infusion mit Ciltacel führt zu einem signifikanten Überlebensvorteil, der selbst bisher erreichte Effekte bei Patienten, die nicht refraktär gegenüber Lenalidomid sind, übertreffen. Es zeigt sich eine hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen aller bereits erfolgten Datenschnitte zum Endpunkt *Gesamtüberleben*. Aufgrund der robusten Ergebnissicherheit, der deutlichen Verlängerung der Lebensdauer gegenüber der Vergleichstherapie im fortgeschrittenen und refraktären Patientenkollektiv und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet für die Nutzenkategorie Mortalität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

4.1.6.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird insbesondere aus den patientenrelevanten Endpunkten *EQ-5D VAS*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*, *MySIM-Q Total Symptom Score* und *PGIS* abgeleitet (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ; EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale, EQ-5D VAS; Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire, MySIM-Q). Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Auswertungen für die *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* herangezogen. Außerdem wird der klinisch relevante Endpunkt *PFS* ergänzend dargestellt.

EQ-5D VAS

Die *VAS* des patientenberichteten generischen Fragebogens EuroQol Five Dimensions Questionnaire (*EQ-5D*) ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 wird im Endpunkt *EQ-5D VAS* in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die *Symptomskalen* des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Symptomatik zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* der Symptome *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen*, *Dyspnoe* und *Obstipation* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel.

Fatigue

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Fatigue* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 41% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,59 [0,41; 0,85]; p=0,0050). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil weist eine hohe Konsistenz zu den ergänzend dargestellten Ergebnissen zum patientenberichteten Fragebogen PRO-CTCAE (Patient Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events) auf. Diese zeigen, dass das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im schlimmsten Schweregrad des Symptoms *Fatigue* zu erleiden, unter Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd um 47% sinkt (HR=0,53 [0,35; 0,79]; p=0,0018). Auch das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung der Beeinträchtigung des Alltags durch das Symptom *Fatigue* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 42% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,58 [0,35; 0,96]; p=0,0332).

Gemäß S3-Leitlinie ist *Fatigue* das häufigste belastende Symptom, das die Lebensqualität der Patienten mit einem Multiplen Myelom einschränkt. Dieses Symptom (und weitere) bestmöglich zu behandeln und zu lindern, fördert die Lebensqualität in einer schwierigen und krisenhaften Lebenssituation, wie es die Diagnose eines Multiplen Myeloms darstellt (9). *Fatigue* kommt bei fast allen Patienten mit Multiplem Myelom vor und erfordert eine ursachenspezifische und/oder symptomatische Therapie. Die Verringerung des Risikos, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung des Symptoms *Fatigue* zu erleiden, um 41% stellt daher einen relevanten und bedeutsamen Vorteil der Therapie mit Ciltacel dar.

Übelkeit und Erbrechen

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 52% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,48 [0,26; 0,89]; p=0,0208). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil weist eine hohe Konsistenz zu den ergänzend dargestellten Ergebnissen zum patientenberichteten Fragebogen PRO-CTCAE auf. Diese zeigen, dass das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung in der Häufigkeit des Symptoms *Übelkeit* zu erleiden, unter Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd um 49% sinkt (HR=0,52 [0,28; 0,96]; p=0,0355).

Dyspnoe

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Dyspnoe* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 57% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,43 [0,28; 0,69]; p=0,0004). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil weist eine hohe Konsistenz zu den ergänzend dargestellten Ergebnissen zum patientenberichteten Fragebogen PRO-CTCAE auf. Diese zeigen, dass das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im schlimmsten Schweregrad des Symptoms Atemnot zu erleiden, unter Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd um 53% sinkt (HR=0,47 [0,32; 0,68]; p<0,0001).

Obstipation

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Obstipation* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 62% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,38 [0,23; 0,63]; p=0,0002). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

MySim-Q Total Symptom Score

Der *Total Symptom Score* des patientenberichteten Fragebogens *MySim-Q* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen der Symptommessung zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* des *Total Symptom Score* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel. Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung des Total Symptom Score zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 76% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,24 [0,09; 0,68]; p=0,0068). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil bestätigt die oben dargestellten Vorteile in den Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30.

PGIS

Der generische patientenberichtete Fragebogen PGIS ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* des *PGIS* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel. Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung des Total Symptom Score zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 50% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,50 [0,26; 0,98]; p=0,0431). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil bestätigt die oben dargestellten Vorteile in den Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie im MySim-Q Total Symptom Score.

PFS (ergänzend dargestellt)

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren ist umstritten, aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunktes werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich im Endpunkt *PFS* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, ist nach Behandlung mit Ciltacel 61% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,39 [0,30; 0,51]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression beträgt unter Behandlung mit DPd bzw. PVd 11,79 Monate und ist unter Behandlung mit Ciltacel nach über 33 Monaten Nachbeobachtung nicht erreicht.

Zusammenfassung Morbidität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität eine Überlegenheit von Ciltacel gegenüber der Therapie mit DPd bzw. PVd. Die einmalige Infusion mit Ciltacel führt zu einer signifikanten Verzögerung einer erstmaligen bestätigten Verschlechterung im Hinblick auf den patientenberichteten Gesundheitszustand und patientenberichteter, teils schwerwiegender und bedrohlicher Symptomatik. Insbesondere *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe* und *Obstipation* gehören zu den häufigsten Myelom-assoziierten Symptomen, die die Lebensqualität der Patienten enorm belastet. Die bestmögliche Behandlung und Linderung dieser Symptome fördert demnach die Lebensqualität in einer schwierigen und krisenhaften Lebenssituation, wie es die Diagnose eines Multiplen Myeloms darstellt (9). Insgesamt ergibt sich aufgrund der Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie der für die Studienteilnehmer spürbaren Linderung der Erkrankung unter Ciltacel für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet in der Nutzenkategorie Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

4.1.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Funktionsskalen* sowie dem *MySiM-Q Total Impact Score* abgeleitet. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Auswertungen für die *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* herangezogen.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Skalen zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* und die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* in der Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* und in den

Funktionsskalen *Physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *Kognitive Funktion* und *Emotionale Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung des *Allgemeinen Gesundheitszustands* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 58% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,42 [0,27; 0,67]; p=0,0002). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung beträgt nach Behandlung mit Ciltacel 44,98 Monate und unter ist Behandlung mit DPd bzw. PVd nicht erreicht.

Physische Funktion

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Funktionsskala *Physische Funktion* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 61% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,39 [0,23; 0,65]; p=0,0003). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Rollenfunktion

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Funktionsskala *Rollenfunktion* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 50% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,50 [0,34; 0,75]; p=0,0007). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung beträgt unter Behandlung mit DPd bzw. PVd 37,06 Monate und ist nach Behandlung mit Ciltacel nicht erreicht.

Kognitive Funktion

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Funktionsskala *Kognitive Funktion* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 58% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,42 [0,28; 0,64]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Emotionale Funktion

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Funktionsskala *Emotionale Funktion* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 43% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,57 [0,32; 1,00]; p=0,0499). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

MySIm-Q Total Impact Score

Der *Total Impact Score* des patientenberichteten Fragebogens *MySIm-Q* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren. In der Studie

CARTITUDE-4 wird im Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* des Total Impact Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Zusammenfassung Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass die erstmalige bestätigte Verschlechterung im Hinblick auf das Funktionsniveau und den Gesundheitszustand nach Behandlung mit Ciltacel signifikant verzögert bzw. verhindert wird. Sowohl in der Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* als auch in den Skalen zur *Physischen Funktion, Rollenfunktion, Kognitiven Funktion* und *Emotionalen Funktion* zeigen sich unter Ciltacel konsistent Vorteile, die im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Patienten mit Multiplem Myelom haben im Vergleich zu Patienten mit anderen Krebsentitäten die niedrigste Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie insbesondere den schlechtesten physischen Gesundheitszustand (10). Die langfristige Stabilisierung und bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der Vergleichstherapie, die sich aus den zuvor genannten Vorteilen ergibt, ist insofern für das hier untersuchte Patientenkollektiv von besonderer Relevanz. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich für die Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

4.1.6.4 Verträglichkeit

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Verträglichkeit wird aus den *Gesamtraten der Verträglichkeit*, den Unerwünschten Ereignissen (UE) *von besonderem Interesse* sowie den *UE auf Ebene der System Organ Class nach MedDRA (SOC)* und *Preferred Terms nach MedDRA (PT)* abgeleitet. Außerdem wird der patientenberichtete Fragebogen *PRO-CTCAE* ergänzend dargestellt. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Auswertungen für die *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* herangezogen.

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse (*jegliche UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 ; (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)), schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine bzw. alle Komponenten)*).

UE auf Ebene der SOC und PT

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT dargestellt.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in den PT *Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie* und *Lymphopenie* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd.

Anämien sind als unerwünschte Ereignisse charakteristisch bei hämatologischen Erkrankungen und führen bei betroffenen Patienten zu Müdigkeit. Das Auftreten weiterer Zytopenien (Thrombozytopenien, Leukopenien und Lymphopenien) steht im Zusammenhang mit dem Behandlungsablauf (Lymphozytendepletion, Überbrückungstherapie) und dem Wirkmechanismus von CAR-T-Zelltherapien (Chimärer Antigen Rezeptor T-Zell; CAR-T) im Allgemeinen. Sie können länger anhalten und führen zu einem erhöhten Infektions- und Blutungsrisiko, sind jedoch ebenfalls gut behandelbar. Da es sich um bekannte und erwartete unerwünschte Ereignisse handelt, liegt bei behandelnden Ärzten entsprechende Erfahrung vor.

SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der *SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd. Die Ereignisse der *SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* lassen sich unter anderem den PT *Hypophosphatämie, Hyperkalzämie* und *Hypokaliämie* zuordnen.

Elektrolytstörungen sind bekannte unerwünschte Ereignisse unter einer CAR-T-Zell Therapie. Dazu zählen u. a. Hyponatriämien, Hypokaliämien, Hypophosphatämien als auch Hyperkalzämien. Bisher konnten keine patientenspezifischen Risikofaktoren identifiziert werden, die mit dem Auftreten von Elektrolytstörungen in Zusammenhang stehen. Je nach Schweregrad kann eine ausbleibende Behandlung problematische Folgen für den Patienten haben. Früherkennung und eine frühzeitige Behandlung unterstützen das Nebenwirkungsmanagement. Elektrolytstörungen sind durch die Verabreichung von Natrium- oder Kaliumphosphat bzw. Kochsalzlösung gut behandelbar.

SOC Erkrankungen des Immunsystems

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der *SOC Erkrankungen des Immunsystems* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd. Hierunter fällt die PT *Hypogammaglobulinämie*, bei der sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der *Kategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt.

Unerwünschte Ereignisse der PT *Hypogammaglobulinämie* sind ein bekanntes unerwünschtes Ereignis unter einer CAR-T-Zell Therapie und traten ausschließlich im CTCAE-Grad 3 oder geringer auf. Immunglobulinwerte werden nach der Infusion mit Ciltacel grundsätzlich engmaschig monitoriert. Hypogammaglobulinämien sind gut behandelbar und können sowohl präventiv als auch reaktiv mittels Immunglobulinsubstitution therapiert werden.

SOC Psychiatrische Erkrankungen

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich ein statistisch signifikantes verringertes Auftreten von Ereignissen der Kategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der SOC Psychiatrische Erkrankungen nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd.

Das reduzierte Auftreten von Ereignissen der Kategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der SOC Psychiatrische Erkrankungen lässt sich insbesondere auf die geringe Anzahl an Ereignissen in der PT *Schlaflosigkeit* nach der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd zurückführen. Schlaflosigkeit ist eine häufig bis sehr häufig auftretende Nebenwirkung unter der Therapie mit Daratumumab, Pomalidomid oder Bortezomib (11-13). Sie wird in den Leitlinien als regelmäßig belastend und die Lebensqualität der Patienten einschränkend beschrieben und kann bei längerem Anhalten Ausdruck einer Depression sein (9, 14).

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome*.

UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom

In der Studie CARTITUDE-4 wird der Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom* einarmig erhoben. Im Behandlungsarm mit Ciltacel tritt bei 77% der Studienteilnehmer (n/N=151/196) ein UE von besonderem Interesse - Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. Bei diesen Ereignissen handelt es sich überwiegend um nicht schwere UE. Bei 3,6% der Studienteilnehmer (n/N=7/196) trat ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. In der Studie CARTITUDE-4 traten keine Fälle von schwerwiegenden Zytokin-Freisetzungssyndromen auf.

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist ein für den Einsatz von CAR-T-Zellen charakteristisches und bekanntes unerwünschtes Ereignis, welches mit dem Wirkmechanismus assoziiert ist. Es wird regelhaft unter allen CAR-T-Zelltherapien beobachtet und kann in unterschiedlichen Schweregraden auftreten. Die Symptome umfassen Fieber, Hypotonie und Hypoxie. Die behandelnden Ärzte wie auch Studienteilnehmern sind über entsprechende

Schulungsmaterialien sensibilisiert für eine Überwachung im Hinblick auf frühe Anzeichen. Zur Linderung des Zytokin-Freisetzungssyndroms wird Tocilizumab mittlerweile bereits frühzeitig eingesetzt. Alle medizinischen Einrichtungen, die Ciltacel verabreichen, müssen gemäß obligatorischer Schulungsmaterialien Vorkehrungen zur ggf. notwendigen Behandlung treffen. Bei ersten Anzeichen soll eine Hospitalisierung des Studienteilnehmers erfolgen, um auf einen etwaigen schweren Verlauf unmittelbar reagieren zu können.

UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität

In der Studie CARTITUDE-4 wird der Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität* einarmig erhoben. Im Behandlungsarm mit Ciltacel tritt bei 23,5% der Studienteilnehmer (n/N=46/196) ein UE von besonderem Interesse - Neurotoxizität auf. Bei diesen Ereignissen handelt es sich überwiegend um nicht schwere UE. Bei 4,6% der Studienteilnehmer (n/N=9/196) trat eine schwere Neurotoxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) auf.

Ein bekanntes unerwünschtes Ereignis, welches als Erkrankung des Nervensystems klassifiziert wird und häufig unter CAR-T-Zelltherapien auftritt, stellt das Immuneffektorzellassoziierte Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; ICANS) dar. Mögliche kurzfristige Symptome umfassen Aphasie, langsames Sprechen, Dysgraphie, Enzephalopathie, einen depressiven und konfusen Bewusstseinszustand; längerfristig können Bewusstseins-, Koordinations-, Bewegungs- oder Gleichgewichtsstörungen, mentale Beeinträchtigungen, Hirnnervenstörungen und periphere Neuropathien auftreten. Weitere unerwünschte Ereignisse stellen Bewegungsstörungen und neurokognitive Toxizitäten (Movement and Neurocognitive Toxicity; MNT) mit parkinsonähnlichen Symptomen dar. In der Studie CARTITUDE-4 trat ein Fall von Parkinsonismus des Toxizitätsgrads 1 auf. Risikofaktoren für das Auftreten von MNT umfassen eine Kombination aus einer hohen Tumorlast, Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome; CRS) ≥ 2 oder ICANS nach Ciltacel Infusion sowie einer starken Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen. Nach erfolgreicher Implementierung von Strategien zur Monitorierung und Behandlung von Studienteilnehmern mit MNT, konnte die Inzidenz von MNT im gesamten Ciltacel Studienprogramm von 5% auf unter 1% reduziert werden (15).

Seit der Durchführung der pivotalen Studie CARTITUDE-1 hat sich der Umgang mit neurologischen Nebenwirkungen in der Versorgung insgesamt deutlich weiterentwickelt (15). Durch eine Überwachung im Hinblick auf erste Anzeichen und unmittelbare Behandlung können etwaige Symptome und schwere Verläufe stark reduziert werden. Die behandelnden Ärzte sind über entsprechende Schulungsmaterialien und weiterführende Informationen in der Fachinformation zu Ciltacel sensibilisiert und erfahren im Umgang mit diesen Ereignissen.

PRO-CTCAE (ergänzend dargestellt)

Der patientenberichtete Fragebogen *PRO-CTCAE* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt

sich in der Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung in den Skalen *Übelkeit (Häufigkeit)*, *Atemnot (Schweregrad)*, *Schwindel (Schweregrad)*, *Kopfschmerzen (Häufigkeit)* und *Fatigue (Schweregrad, Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten)* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel. Die Vorteile weisen eine hohe Konsistenz zu den oben dargestellten Ergebnissen zu den Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 auf.

Übelkeit (Häufigkeit)

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung der Häufigkeit des Symptoms Übelkeit zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 49% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR= 0,51 [0,28; 0,96]; p=0,0355). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Atemnot (Schweregrad)

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im Schweregrad des Symptoms Atemnot zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 54% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR= 0,46 [0,32; 0,68]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung beträgt unter Behandlung mit DPd bzw. PVd 29,34 Monate und ist nach Behandlung mit Ciltacel nicht erreicht.

Schwindel (Schweregrad)

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im Schweregrad des Symptoms Schwindel zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 65% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (0,35 [0,21; 0,59]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Kopfschmerzen (Häufigkeit)

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung in der Häufigkeit des Symptoms Kopfschmerzen zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 57% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (0,44 [0,27; 0,70]; p=0,0006). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung beträgt nach Behandlung mit Ciltacel 39,92 Monate und ist unter Behandlung mit DPd bzw. PVd nicht erreicht.

Fatigue (Schweregrad, Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten)

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im Schweregrad bzw. in der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Symptoms Fatigue zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 47% bzw. 42% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (0,53 [0,35; 0,79]; p=0,0018 bzw. 0,58 [0,35; 0,96]; p=0,0332). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Zusammenfassung Verträglichkeit

Bei der Betrachtung der *Gesamtraten* der Verträglichkeit zeigen sich weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVD. Auf Ebene der *SOC und PT* zeigen sich vereinzelt Nachteile sowie ein Vorteil für die Behandlung mit Ciltacel. Auch die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen in der vergleichenden Analyse keine Vor- bzw. Nachteile zugunsten bzw. -ungunsten der Behandlung mit Ciltacel. Allgemein handelt es sich bei den beobachteten unerwünschten Ereignissen um spezifische Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien, welche mit dem Wirkmechanismus einhergehen und vorwiegend in den ersten Wochen nach der Infusion erwartet werden. Ein hohes Maß an Sensibilisierung für Anzeichen und Erfahrung des medizinischen Personals in der Behandlung der unerwünschten Ereignisse minimieren das Risiko für einen schweren Verlauf in der Versorgungsrealität. In den Ergebnissen des ergänzend dargestellten patientenberichteten Fragebogens PRO-CTCAE zeigen sich für mehrere Symptome signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit Ciltacel durch die Verzögerung bzw. Verhinderung sowie Abschwächung im Schweregrad und in der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten von bzw. durch schwerwiegende Symptome. Insgesamt ergibt sich **weder ein Nutzen noch ein Schaden** in der Kategorie Verträglichkeit.

4.1.7 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet „Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind“, kann eine statistisch signifikante Überlebenszeitverlängerung in beträchtlichem Ausmaß erzielt werden. Die Ergebnisse des 2. Datenschnittes (mediane Nachbeobachtungszeit 33,64 Monate) zeigen eine hohe Konsistenz zu den bereits erfolgten Datenschnitten der Studie CARTITUDE-4 im Endpunkt *Gesamtüberleben*. Außerdem ergibt sich ein therapierelevanter Nutzen durch die Verhinderung bzw. Verzögerung schwerer bzw. schwerwiegender Symptome. Dies zeigt sich konsistent über die Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweg, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt. Für die unerwünschten Ereignisse zeigen sich bei der Betrachtung der *Gesamtraten* der Verträglichkeit weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Ciltacel. Auf Ebene der SOC und PT zeigen sich vereinzelt Nachteile sowie ein Vorteil für die Behandlung mit Ciltacel. Bei den vermehrt unter Ciltacel auftretenden unerwünschten Ereignissen handelt es sich Allgemein um für die CAR-T-Zelltherapie typische Nebenwirkungen, welche sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren lassen, und führen daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens.

Die Verlängerung der Überlebenszeit ist in der Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms als wichtigstes Therapieziel anzusehen. Insbesondere beim Vorliegen einer mehrfachen Vorbehandlung und Lenalidomid-refraktären Erkrankung ergibt sich diesbezüglich ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, den die Behandlung mit Ciltacel adressiert. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet insbesondere aufgrund der robusten Ergebnissicherheit und der deutlichen Verlängerung der Lebensdauer, Abschwächung schwerwiegender Symptome, spürbaren Linderung der Erkrankung und relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd. Die nachfolgende Tabelle 4-1 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens von Ciltacel gegenüber einer Therapie mit DPd bzw. PVd auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit, unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der Studie CARTITUDE-4 zusammen.

Tabelle 4-1: Gesamtschau der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)
2. Datenschnitt (01.05.2024)
Gesamtbewertung Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Beträchtlicher Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NE vs. NE Monate HR=0,55 [0,39; 0,79]; p=0,0011
Morbidität Beträchtlicher Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben
NE vs. 11,79 Monate HR=0,39 [0,30; 0,51]; p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
NE vs. 13,37 Monate HR=0,34 [0,26; 0,46]; p<0,0001
EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung
NE vs. NE HR=0,82 [0,43; 1,56]; p=0,5475
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung
Fatigue
NE vs. NE HR=0,59 [0,41; 0,85]; p=0,0050
Übelkeit und Erbrechen
NE vs. NE HR=0,48 [0,26; 0,89]; p=0,0208

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)	
2. Datenschnitt (01.05.2024)	
Dyspnoe	
NE vs. NE HR=0,43 [0,28; 0,69]; p=0,0004	
Obstipation	
NE vs. NE HR=0,38 [0,23; 0,63]; p=0,0002	
MySIm-Q Total Symptom Score – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung	
NE vs. NE HR=0,24 [0,09; 0,68]; p=0,0068	
PGIS – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung	
NE vs. NE HR=0,50 [0,26; 0,98]; p=0,0431	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Beträchtlicher Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung	
Allgemeiner Gesundheitszustand	
44,98 Monate vs. NE HR=0,42 [0,27; 0,67]; p=0,0002	
Physische Funktion	
NE vs. NE HR=0,39 [0,23; 0,65]; p=0,0003	
Rollenfunktion	
NE vs. 37,06 Monate HR=0,50 [0,34; 0,75]; p=0,0007	
Emotionale Funktion	
NE vs. NE HR=0,57 [0,32; 1,00]; p=0,0499	
Kognitive Funktion	
NE vs. NE HR=0,42 [0,28; 0,64]; p<0,0001	
MySIm-Q Total Impact Score – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung	
NE vs. NE HR=0,61 [0,32; 1,19]; p=0,1453	
Verträglichkeit Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Gesamtraten	
Jegliche UE	
0,36 vs. 0,30 Monate HR=0,86 [0,71; 1,06]; p=0,1535	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	
0,85 vs. 0,82 Monate HR=0,94 [0,77; 1,16]; p=0,5801	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)
2. Datenschnitt (01.05.2024)
Schwerwiegende UE
NE vs. 31,44 Monate HR=1,07 [0,80; 1,42]; p=0,6589
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)
NE vs. NE HR=0,47 [0,18; 1,21]; p=0,1163
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NE vs. NE HR=0,42 [0,04; 4,18]; p=0,4624
UE von besonderem Interesse (Sekundärmalignome)
Jegliche UE
NE vs. NE HR=0,97 [0,56; 1,69]; p=0,9114
UE von besonderem Interesse (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
Jegliche UE
0,26 Monate n/N=151/196 (77,0%)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
NE n/N=7/196 (3,6%)
Schwerwiegende UE
NE n/N=0/196 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)
NE n/N=0/196 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NE n/N=0/196 (0,0%)
UE von besonderem Interesse (Neurotoxizität)
Jegliche UE
NE n/N=46/196 (23,5%)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
NE n/N=9/196 (4,6%)
Schwerwiegende UE
NE n/N=0/196 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)
NE n/N=0/196 (0,0%)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NE n/N=0/196 (0,0%)

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)
2. Datenschnitt (01.05.2024)
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT
<i>PT Thrombozytopenie</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=2,34 [1,61; 3,41]; p<0,0001
<i>PT Anämie</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=2,79 [1,82;4,26]; p<0,0001
<i>PT Lymphopenie</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=1,81 [1,11; 2,96]; p=0,0176
<i>PT Leukopenie</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=2,62 [1,26; 5,45]; p=0,0102
<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=2,21 [1,14; 4,30]; p=0,0188
<i>SOC Erkrankungen des Immunsystems</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=10,44 [2,44; 44,70]; p=0,0016
<i>PT Hypogammaglobulinämie</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=8,30 [1,917; 33,13]; p=0,0048
<i>SOC Psychiatrische Erkrankungen</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=0,23 [0,07; 0,80]; p=0,0214
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: European Medicines Agency; 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; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MySIIm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; NE: Nicht erreicht, PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term, PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: System Organ Class, SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Modul 4 des vorliegenden Dossiers beantwortet gemäß § 35a SGB V die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ciltacabtagene Autoleuvel (im Folgenden Ciltacel) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Immunmodulator (IMiD), und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Damit adressiert Modul 4 des vorliegenden Dossiers gleichzeitig auch die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ciltacel in der Patientenpopulation, die dem ersten Nutzenbewertungsverfahren von Ciltacel zugrunde lag (2023-02-15-D-919). Das dem Beschluss vom 17. August 2023 zugrunde liegende Patientenkollektiv umfasste erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Die Gültigkeit des Beschlusses wurde bis zum 1. Juli 2026 befristet und mit der Auflage versehen, für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf ein Dossier mit aussagekräftigen Ergebnissen aus der Studie CARTITUDE-4 vorzulegen (17).

Am 6. Oktober 2023 hat J&J an einem Beratungsgespräch (2023-B-191) mit dem G-BA teilgenommen, das die Zulassungserweiterung von Ciltacel auf Basis der Studie CARTITUDE-4 betraf. Das dem Beratungsgespräch zugrunde liegende vorläufige Anwendungsgebiet umfasste erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor bereits 1-3 vorherige Therapien erhalten haben, darunter eine Immunmodulierende Substanz (Immunomodulatory Drug; IMiD) und einen PI, die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und die refraktär gegenüber Lenalidomid sind. Mit Verweis darauf, dass das geplante neue Anwendungsgebiet das bislang zugelassene Anwendungsgebiet umfasst, hat der G-BA J&J mit Schreiben vom 29. November 2023 über die Möglichkeit informiert, die Nutzenbewertung von Ciltacel in dem bislang zugelassenen Anwendungsgebiet nach Fristablauf einerseits und in dem neuen Anwendungsgebiet andererseits zusammenfassend in einem Dossier zu adressieren (18).

Mit der Zulassungserweiterung von Ciltacel vom 19. April 2024 ist das bislang zugelassene Anwendungsgebiet jedoch entfallen und geht in das neue Anwendungsgebiet über. Der Beschluss – und damit auch die Befristung vom 17. August 2023 – wird hierdurch hinfällig, da das dem Nutzenbewertungsverfahren D-919 zugrunde liegende Anwendungsgebiet nicht mehr existiert, sondern in dem neuen Anwendungsgebiet aufgegangen ist. Hiervon unbenommen wird die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ciltacel bei Patienten, die dem bislang zugelassenen Anwendungsgebiet zugrunde lagen, einerseits und bei Patienten, die durch die Zulassungserweiterung von Ciltacel nun erstmals für Ciltacel infrage kommen, andererseits nun zusammenfassend in Modul 4 des vorliegenden Dokuments beantwortet.

Patientenpopulation

Das Anwendungsgebiet von Ciltacel ist die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen IMiD und einen PI, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind (19).

Intervention

Die in diesem Dossier zu bewertende Intervention ist die CAR-T-Zelltherapie Ciltacel, die sich gegen B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen, BCMA) exprimierende Zellen richtet.

Vergleichstherapie

J&J nahm am 26.09.2019, 06.10.2023 und 11.09.2024 für den Wirkstoff Ciltacel in der Indikation erwachsener Patienten mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktärem Multiplem Myelom nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) drei Beratungsgespräche beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummern 2019-B-173, 2023-B-191, 2024-B-173 (20-22)). Eine Übersicht zu den festgelegten zVT findet sich in Modul 5 (23).

Im letzten Beratungsgespräch vom 11.09.2024 hat der G-BA das gegenständliche Anwendungsgebiet in zwei Teilpopulationen unterteilt und hierfür folgende zVT festgelegt (20):

Teilpopulation a)

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die ein bis drei vorhergehende Therapien erhalten haben, auf die letzte Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mindestens 2 Vortherapien)
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mindestens 2 Vortherapien)
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen mit 1 Vortherapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (nur für Personen mit 1 Vortherapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)

unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung für eine Stammzelltransplantation.

Teilpopulation b)

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorhergehende Therapien erhalten haben, auf die letzte Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor.

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Daratumumab Monotherapie (nur für mind. Dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind)

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.

J&J folgt in weiten Teilen der vom G-BA festgelegten zVT, aber weicht in zwei Punkten ab: Dies betrifft zum einen die Unterteilung des Anwendungsgebietes in zwei Teilpopulationen und zum anderen den Einschluss der Hochdosistherapie mit autologer oder allogener SCT als zVT-Option:

Unterteilung des Anwendungsgebietes in zwei Teilpopulationen

Im Kontext der aktuellen Leitlinienempfehlungen erachtet J&J eine Aufteilung des Anwendungsgebietes auf Basis der Anzahl der vorhergehenden Therapien als nicht sachgerecht. Weder die S3-Leitlinie noch die im Oktober 2024 erschienene Onkopedia-Leitlinie richten ihre Therapieempfehlungen hiernach aus. Während die Therapiewahl gemäß S3-Leitlinie von der Anzahl der Rezidive abhängt, sind laut Onkopedia-Leitlinie einzig die Art

der in der Vorbehandlung eingesetzten Arzneimittel sowie Refraktärität hierauf entscheidend (9, 24).

Die Empfehlungen der aktualisierten Onkopedia-Leitlinie spiegeln sich bereits in den Aussagen der Fachgesellschaften in den Stellungnahmeverfahren zum Beratungsgespräch von Ciltacel (2024-B-173) sowie des Nutzenbewertungsverfahrens von Idecabtagen vicleucl (Idecel, Vorgangsnummer 2024-04-01-D-1057) wider und werden im entsprechenden Beschluss vom 19.09.2024 reflektiert. In diesem sieht der G-BA von einer Aufteilung nach Teilpopulationen ab und legt eine zVT für das gesamte Anwendungsgebiet fest. Dabei werden Kriterien für den Einsatz von Therapien, die nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet infrage kommen, in Klammern hinter der jeweiligen Therapie genannt (20, 25-27).

Im Einklang mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen sowie mit dem zuletzt erfolgten Beschluss zu Idecel wählt J&J eine zVT für das gesamte Anwendungsgebiet. Dieses Vorgehen entspricht nicht nur dem zuvor erläuterten allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, sondern gewährleistet darüber hinaus eine einheitliche Bewertung gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV, wonach für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zVT heranzuziehen ist (28).

Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation als zVT-Option

Aus Sicht von J&J stellt eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation keine zVT im Anwendungsgebiet dar. Zwar ist prinzipiell auch der Einsatz einer Stammzelltransplantation im Rezidiv möglich. Gemäß S3-Leitlinie sollen transplantationsfähige Patienten im ersten Rezidiv über die Chancen und Risiken einer (erneuten) autologen (oder allogenen) Transplantation beraten werden, jedoch erachtet J&J diese als keine regelhafte, sondern nur in Einzelfällen einzusetzende Therapieoption (9). Bestätigt wird dies durch die Onkopedia-Leitlinie, nach der der Einsatz von autologen Stammzelltransplantationen im Rezidiv im Einzelfall erwogen werden kann, beispielsweise bei langem Ansprechen auf die erste Hochdosistherapie oder fehlenden alternativen therapeutischen Optionen. Die Onkopedia-Leitlinie verweist dabei auf die randomisierten Langzeitdaten der ReLApsE Studie der German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) (24). Diese zeigen nach mehr als 8 Jahren Beobachtungszeit, dass eine autologe Stammzelltransplantation im rezidierten Myelom selbst gegenüber einer Zweifachkombination weder beim progressionsfreien Überleben noch beim Gesamtüberleben überlegen ist (29). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) als Herausgeberin der Onkopedia-Leitlinie erwähnt in ihrer Stellungnahme im Beratungsverfahren 2024-B-173 den Einsatz einer Stammzelltransplantation bei rezidierten und refraktären Patienten mit Multiplem Myelom unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und der deutschen Versorgungspraxis nicht (20). Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation im Rezidiv ist laut Onkopedia-Leitlinie unklar und wird derzeit in einer Erprobungsstudie des G-BA untersucht (24).

Aus Sicht von Johnson & Johnson (J&J) ergibt sich unter Berücksichtigung der vorherigen Ausführungen für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zVT:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind)
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplet- oder Duplett-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplet- oder Duplett-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplet- oder Duplett-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß § 35a Abs. 1 SGB V und 5. Kapitel, §5 Abs. 2 VerfO des G-BA (1, 30) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit).

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung infrage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator (IMiD) und einen Proteasom-Inhibitor (PI), und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Intervention

Die Intervention ist gemäß Zulassung von Ciltacel die einmalige Infusion von $0,75 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro Kilogramm (kg) Körpergewicht mit einer maximalen absoluten Dosierung von $1,0 \times 10^8$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, was der gewichtsadjustierten Dosierung für ein Körpergewicht von 100 kg entspricht. Ciltacel wird aus mononuklearen peripheren Blutzellen der Studienteilnehmer hergestellt, die mittels Apherese gewonnen werden. Zwischen Apherese und Infusion ist eine Überbrückungstherapie nach Ermessen des Verordners in Betracht zu ziehen, um die Tumorlast zu verringern oder die Erkrankung zu stabilisieren. Fünf bis sieben Tage vor der Infusion von Ciltacel erfolgt eine Konditionierungstherapie zur Lymphozytendepletion, bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m^2 intravenös (i.v.) und Fludarabin 30 mg/m^2 i.v., täglich über 3 Tage.

Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Ciltacel entsprechend der Fachinformation verabreicht wurde.

Vergleichstherapie

Aus Sicht von Johnson & Johnson (J&J) ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zVT (siehe Abschnitt 4.2.1):

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind)
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)

- Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.

Im vorliegenden Dossier zieht J&J eine patientenindividuelle Therapie als Komparator für die dargestellten, vergleichenden Analysen heran. Die eingesetzten Therapien entsprechen dabei den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den zuletzt beschlossenen zVT im Anwendungsgebiet.

Endpunkte

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

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Der Einschluss des Studientyps orientiert sich an der Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 Verfo des G-BA und berücksichtigt solche, welche mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (1). Randomisierte klinische Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet und werden zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen. Durch die bibliografische und die Studienregisterrecherche wird eine RCT mit Ciltacel im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügen und so eine

Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Sprache

Es werden ausschließlich Studien in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen.

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

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung für das zu bewertende Arzneimittel Ciltacel

Kriterium		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine vorherige Therapielinie erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind	E1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	A1	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation von Ciltacel (19)
2	Intervention	Ciltacel Dosierung gemäß Fachinformation	E2	Intervention abweichend	A2	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Ciltacel (19)
3	Vergleichstherapie	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patienten mit mindestens 2 Vortherapien) - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason 	E3	Vergleichstherapie abweichend	A3	Es handelt sich um die gemäß Modul 3 abgeleitete zVT (siehe Modul 3)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
	<ul style="list-style-type: none"> - Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patienten mit mindestens 2 Vortherapien) - Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind) - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason - Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason - Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplett- 		

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
	<p>Therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) - Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) - Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzt</p>		

Kriterium		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
		Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.				
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zur Bewertung von <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit und Verträglichkeit 	E4	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte	A4	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben des 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (1)
5	Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	A5	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar (1)
6	Studiendauer	Jede Studiendauer	E6	Nicht anwendbar	A6	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
7	Publikationstyp ^a	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen, Doppelpublikation falls inklusive (inkl.) Mehrinformation	E7	Review, Abstract, Poster	A7	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA (1)
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen		Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse		Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung

Kriterium		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
9	Sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	E8	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	A8	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
<p>a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.</p> <p>Abkürzungen: Abs.: Absatz; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss; inkl.: inclusive; PI Proteasom-Inhibitor RCT: randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quellen: (1, 19)</p>						

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 02.09.2024). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Es wird nach der Intervention Ciltacel und den entsprechenden Synonymen gesucht. Auf eine weitere Einschränkung durch Suchblöcke nach PICO-Schema wird verzichtet.

Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Für jede Datenbank wird eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt. Die Suchstrategie wird dabei an die jeweilige Datenbank angepasst. Die detaillierte Suchstrategie separat 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 Unternehmen 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>) und das *Clinical Trials Information System* der EMA (CTIS, <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) (Suchzeitpunkt: 02.09.2024) sowie dem *Arzneimittel-Informationssystem* (AMIS, <https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>), dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) (Suchzeitpunkt: 07.11.2024) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Ciltacel durchsucht. 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 International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der World Health Organization (WHO) verzichtet werden (31).

Die Suchstrategien für die Recherche in den Studienregistern werden individuell gemäß den jeweiligen Anforderungen entwickelt. Die detaillierten Suchstrategien für das jeweilige Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert und die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Gemäß Modulvorlage werden die Ergebnisdatenbanken hinsichtlich Studien durchsucht, die bereits durch die bibliografische Recherche bzw. die Studienregisterrecherche identifiziert worden sind. Die Suchen werden an die jeweilige Datenbank angepasst. Eine Dokumentation der Suchstrategie nach

Ergebnisberichten in Clinical Data (Suchportal der EMA) und dem AMIce ist nicht erforderlich. Als Suchbegriffe werden der Studienname (CARTITUDE) und das jeweilig dazugehörige Studienkürzel (68284528MMY3002, MMY3002 oder NCT04181827) verwendet. Die gefundenen Einträge in diesen Datenbanken enthielten zum Recherchezeitpunkt am 11.10.2024 keine relevanten Ergebnisberichte.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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: 11.10.2024). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff- (Ciltacabtagen Autoleucel, Ciltacabtagene Autoleucel, Ciltacel oder Cilta-cel) und der

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

Markenname (Carvykti), die Produktbezeichnung (JNJ-68284528 oder JNJ68284528) und die Studienbezeichnungen CARTITUDE, MMY3002 oder 68284528MMY3002 verwendet. Suchergebnisse werden im ersten Schritt 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.

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

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand der Angaben in ihrem Registereintrag 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 4-2) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

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

zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-2) 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: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und der behandelnden Personen, ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im statistischen Analyseplan und in Studienregistern abgeglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung und ggf. nachträgliche Änderungen werden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

B: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

C: Ergebnissicherheit

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

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

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans und des Studienberichts als Quelle bestimmt. Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wurde gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3.1 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.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der Studie CARTITUDE-4 erfolgt nach den Anforderungen des CONSORT - Statements 2010 in Anhang 4-E (Items 2b-14 inklusive (inkl.)

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.

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 Studien werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Studienteilnehmer 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 Studienteilnehmer vorgenommen. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Studienteilnehmern nach der Randomisierung werden klar und anschaulich unter Angabe der Gründe erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inkl. der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14).

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In der eingeschlossenen Studie CARTITUDE-4 werden neben den Vortherapien und dem Refraktäritätsstatus folgende Baseline-Charakteristika zur Charakterisierung der Studienteilnehmer dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Herkunft
- Ethnizität
- Gewicht
- Größe
- Körperoberfläche (Body Surface Area; BSA)
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Score (ECOG-PS) zu Baseline

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Myelom-Typ (Immunfixation)
- Typ der messbaren Erkrankung
- Internationales Staging System (International Staging System; ISS)-Stadium zu Baseline
- Zeit seit Erstdiagnose Multiples Myelom bis Randomisierung
- Anzahl lytischer Knochenläsionen
- Vorliegen von Weichteilplasmazytomen
- Vorliegen auswertbarer Knochenmarkbefunde
- Prozentualer Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (Biopsie/Aspirat)
- Zytogenetisches Risiko

4.2.5.2.2 Eingeschlossene Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (28). 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 (32). Entscheidend zur Einordnung des Nutzens ist, welche indikationsspezifischen therapeutischen Ziele erreicht werden sollen.

Im vorliegenden Nutzendossier werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel Verfo des G-BA die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit betrachtet, welche in der Studie CARTITUDE-4

erhoben wurden (1). Ergänzend werden die Ergebnisse klinisch relevanter Endpunkte ohne unmittelbare Patientenrelevanz dargestellt, wenn diese zur Abbildung des Nutzens von Ciltacel in einer der benannten Nutzenkategorien beitragen bzw. ihre Relevanz anderweitig zu begründen ist.

In Tabelle 4-3 werden die für die Studie CARTITUDE-4 im Dossier dargestellten Endpunkte präsentiert.

Tabelle 4-3: Übersicht aller patientenrelevanter und klinisch relevanter Endpunkte in der Studie CARTITUDE-4

CARTITUDE-4	
Mortalität	
Gesamtüberleben	X
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben ^{a, b}	X
Zeit bis zur Krankheitsprogression ^a	X
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	X
Ansprechen ^a	
- Ansprechrate	X
- Zeit bis zum ersten Ansprechen	
- Dauer des Ansprechens	
MRD-Negativitätsrate ^a	X
EQ-5D VAS	X
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	X
PGIS	X
MySIIm-Q Total Symptom Score	X
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	X
MySIIm-Q Total Impact Score	X
Verträglichkeit	
Hauptkategorien	X
Detaildarstellung nach SOC und PT	X
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	X
PRO-CTCAE ^a	X
a: Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.	

CARTITUDE-4

b: Es handelt sich um den primären Endpunkt der Studie.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: EuroQol Five Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale; MRD: Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung); MySim-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

Quelle: Studienprotokoll CARTITUDE-4 (33)

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

4.2.5.2.2.1 Mortalität**4.2.5.2.2.1.1 Gesamtüberleben***Operationalisierung*

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes des Studienteilnehmers. Als Ereignis gilt jeder Todesfall, unabhängig von der Ursache. Wenn der Studienteilnehmer nicht verstorben oder der Überlebensstatus unbekannt ist, erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist unbestritten ein unmittelbarer patientenrelevanter Endpunkt und stellt ein zentrales Therapieziel der Onkologie dar (9, 24, 32, 34).

Validität

Die Feststellung des Gesamtüberlebens ist eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist daher als valide anzusehen.

4.2.5.2.2.2 Morbidität**4.2.5.2.2.2.1 Progressionsfreies Überleben***Operationalisierung*

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien oder des Todes des Studienteilnehmers aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt (35). Wenn es weder zur Krankheitsprogression noch zum Tod kommt, bevor der Studienteilnehmer seine Einwilligung entzieht, nicht weiter nachbeobachtet werden kann oder eine nachfolgende Myelomtherapie initiiert wird, erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten vorherigen adäquaten Krankheitsbeurteilung. Wenn keine Krankheitsbeurteilung nach Baseline erfolgt ist, erfolgt die Zensierung zum Datum der Randomisierung.

Patientenrelevanz

Die Progressionsfreiheit gilt neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als zentrales Therapieziel im Multiplen Myelom (9, 24) und wird von regulatorischen Behörden als Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien in der Onkologie bevorzugt (36, 37). Die klinische Relevanz ist gegeben, da unbehandelte bzw. unzureichend behandelte Patienten unter belastenden und schmerzhaften Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen leiden (38). 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 (39). Die unmittelbare Patientenrelevanz im Sinne der oben genannten Kriterien ist aufgrund der Operationalisierung der Progressionsparameter umstritten. Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

In der Studie CARTITUDE-4 erfolgt die Feststellung der Progressionsfreiheit auf Grundlage eines computerisierten Algorithmus gemäß Parametern zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basierend auf den IMWG-Kriterien, deren Validität bestätigt ist, und wurde zum primären Datenschnitt durch ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC) geprüft (35). Somit ist die Feststellung des progressionsfreien Überlebens eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation (35).

4.2.5.2.2.2 Zeit bis zur Krankheitsprogression

Operationalisierung

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Eintreten der Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder des Todes durch Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt (35). Wenn es weder zur Krankheitsprogression noch zum Tod kommt, bevor der Studienteilnehmer seine Einwilligung entzieht, nicht weiter nachbeobachtet werden kann oder eine nachfolgende Myelomtherapie initiiert wird, erfolgt die Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung. Wenn keine Krankheitsbeurteilung nach Baseline erfolgt ist, erfolgt die Zensurierung zum Datum der Randomisierung.

Patientenrelevanz

Angaben zur Patientenrelevanz des Endpunktes sind dem Abschnitt 4.2.5.2.2.1 zu entnehmen.

Validität

Angaben zur Validität des Endpunktes sind dem Abschnitt 4.2.5.2.2.1 zu entnehmen.

4.2.5.2.2.3 Ansprechen

Ansprechraten

Operationalisierung

Ansprechen wird gemäß IMWQ-Kriterien unterteilt in:

- (stringentes) vollständiges Ansprechen ((stringent) complete response, sCR/CR)
- sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response, VGPR)
- partielles Ansprechen (partial response, PR)
- minimales Ansprechen (minimal response, MR)

Die Gesamtansprechraten (overall response rate, ORR) ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die mindestens eine PR oder besser erreichen.

Die Rate des sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR-Rate) ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die mindestens eine VGPR oder besser erreichen.

Die Rate des vollständigen Ansprechens (CR-Rate) ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die eine CR oder sCR erreichen.

Patientenrelevanz

Therapieleitlinien benennen Ansprechen, einhergehend mit Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, als erstes Ziel der Behandlung (9, 24). Die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark stellt den frühesten messbaren Erfolg einer Therapie dar und ist geeignet, um Auskunft über deren Wirksamkeit und Prognose zu geben. Abgebildet wird die Reduktion der Myelomzellen primär durch Senkung des nachweisbaren M-Proteins im Blut oder im Urin. Die Ansprechraten sind relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie (35). Regulatorische Behörden benennen Ansprechraten als eine zentrale Zielgröße in klinischen Studien in der Onkologie (36, 37). Die unmittelbare Patientenrelevanz der Ansprechraten ist aufgrund der Operationalisierung der Ansprechkriterien nicht gegeben. Art und Tiefe des Ansprechens gelten jedoch als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben von Patienten mit Multiplen Myelom (40, 41). Darüber hinaus identifiziert eine im Journal *Nature* publizierte Untersuchung von Langzeitdaten verschiedener BCMA- und CD19-gerichteter CAR-T-Zelltherapien die Tiefe des Ansprechens innerhalb der ersten Monate nach Infusion mit CAR-T-Zellen als den Faktor, der konsistent mit einer dauerhaften Langzeitremission nach einer CAR-T-Zelltherapie assoziiert ist (42). Ergebnisse zu den Ansprechraten werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch einen validierten Computer Algorithmus auf Basis der IMWG-Kriterien. Die Validität der IMWG-Kriterien ist bestätigt (35). Somit ist die

Feststellung des Ansprechens eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

Zeit bis zum Ansprechen

Operationalisierung

Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der ersten Wirksamkeitsevaluation, zu welcher ein Studienteilnehmer die Kriterien für ein PR oder besser erfüllt. Die Zeit zum Ansprechen \geq VGPR oder \geq CR sind entsprechend operationalisiert.

Patientenrelevanz

Erstes Behandlungsziel stellt gemäß Therapieleitlinien ein schnelles Erreichen eines Ansprechens und der damit einhergehenden Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen dar (9). Daraus ergibt sich die klinische Relevanz des Endpunktes. Die unmittelbare Patientenrelevanz der Zeit bis zum ersten Ansprechen ist aufgrund der Operationalisierung der Ansprechkriterien nicht gegeben. Ergebnisse hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Ansprechen werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch einen validierten Computer Algorithmus auf Basis der IMWG-Kriterien. Die Validität der IMWG-Kriterien ist bestätigt (35). Somit ist die Feststellung des Ansprechens eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

Dauer des Ansprechens

Operationalisierung

Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeit zwischen erstem dokumentiertem Ansprechen (PR oder besser) und erster dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod des Studienteilnehmers aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt. Wenn es weder zur Krankheitsprogression noch zum Tod kommt, bevor der Studienteilnehmer seine Einwilligung entzieht, nicht weiter nachbeobachtet werden kann oder eine nachfolgende Myelomtherapie initiiert wird, erfolgt die Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten vorherigen adäquaten Krankheitsbeurteilung.

Patientenrelevanz

Ansprechen geht mit einer Senkung der Tumorlast, der komplikationsauslösenden Substanzen im Blut und somit einer Senkung der krankheitsspezifischen Ereignisse einher. Zudem ist während dieser Zeitspanne die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert. Das Aufrechterhalten des Ansprechens stellt somit ein essenzielles Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms dar (24). Die unmittelbare Patientenrelevanz der Dauer des Ansprechens ist aufgrund der Operationalisierung der Ansprechkriterien nicht gegeben.

Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch einen validierten Computer Algorithmus auf Basis der IMWG-Kriterien. Die Validität der IMWG-Kriterien ist bestätigt (35). Somit ist die Feststellung des Ansprechens eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

4.2.5.2.2.2.4 MRD-Negativitätsrate

Operationalisierung

Die MRD-Negativitätsrate ist operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (negativer MRD-Status) nach Randomisierung aber vor dem Eintreten einer Progression oder dem Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Als Schwellenwert wird 10^{-5} Zellen festgelegt. Studienteilnehmer ohne MRD-Bestimmung bzw. ohne bewertbares Material und Studienteilnehmer, deren getestete Proben als MRD-positiv oder uneindeutig befunden wurden, werden als MRD-positiv eingestuft.

Patientenrelevanz

Klinisches Ansprechen gilt als primäres und unter innovativen Therapien zunehmend erreichtes Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms (43). Allerdings ist eine komplette Remission noch kein Nachweis für eine vollständige Eliminierung der Myelomzellen. Diese Tiefe des Ansprechens kann durch die MRD-Negativitätsrate festgestellt werden und fungiert im Vergleich zur Ansprechrate verlässlicher als prognostischer Faktor für eine verzögerte Krankheitsprogression und ein verlängertes Gesamtüberleben (44). 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 (45, 46). Das verminderte Sterberisiko steht als patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang mit der Tiefe des Ansprechens (40, 47). Infolge der Korrelation einer MRD-Negativität mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben stellt die MRD-Negativität ein valides Surrogat für die Überlebenszeit von Patienten mit Multiplem Myelom dar (47). Auch die S3-Leitlinie (9) empfiehlt die Messung der MRD-Negativität in klinischen Studien.

Nach Ansicht des G-BA handelt es sich bei dem Endpunkt MRD-Negativitätsrate um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert und daher nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Der prognostische Stellenwert der MRD-Negativitätsrate sei für das Multiple Myelom noch unklar. Da es sich trotzdem um einen relevanten Prognosefaktor im Multiplen Myelom handeln kann, befürwortet der G-BA die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Dossier (22). Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird daher zur Unterstützung der Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

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

4.2.5.2.2.2.5 Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Operationalisierung

Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Für Studienteilnehmer im Ciltacel-Arm entspricht der Zeitraum zwischen Infusion und dem Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie der Dauer eines therapiefreien Intervalls. Der Tod durch Krankheitsprogression ohne den Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie geht als Ereignis in die Analyse ein.

Patienten, die weder eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen noch aufgrund einer Krankheitsprogression versterben oder die aufgrund eines Studienabbruchs oder dem Entzug der Einwilligungserklärung nicht länger nachverfolgbar sind, werden zum Zeitpunkt des Todes bzw. zum letztmöglichen Zeitpunkt zu dem bekannt ist, dass sie noch leben und keine nachfolgende Therapie initiiert haben, zensiert.

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 zum Beispiel (z. B.) Organversagen, Knochenbrüchen, Infektionen und die Gefahren eines anämischen Zustandes zu verhindern bzw. so lange wie möglich zu verzögern. Sofern vor dem Hintergrund einer patientenindividuellen klinischen Beurteilung Symptomatik droht, deren Folgen zum Teil lebensgefährdende Komplikationen sind, muss eine nachfolgende Myelomtherapie eingeleitet werden. Ein tiefes und nachhaltiges Ansprechen verzögert diesen Zeitpunkt.

Validität

Die Einleitung einer nachfolgenden Therapie stellt ein objektiv messbares, patientenrelevantes Ereignis dar. Der Endpunkt ist damit als valide anzusehen.

4.2.5.2.2.2.6 EuroQol Five Dimensions (EQ-5D) Questionnaire VAS

Der EQ-5D ist ein generischer patientenberichteter Fragebogen zur indikationsunabhängigen Messung des Gesundheitszustandes. Das Instrument setzt sich aus 2 Komponenten zusammen. Die erste 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, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Niedergeschlagenheit). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente stellt eine

visuelle Analogskala (VAS) dar, auf der der eigene Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 Punkten (schlechtester vollstellobarer Gesundheitszustand) bis 100 Punkten (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) eingeschätzt wird (48). Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Ergebnisse zur EQ-5D VAS dargestellt.

Operationalisierung

Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird 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 dem Abschnitt 4.3.1.3.1.7 zu entnehmen.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung (im Weiteren bezeichnet als Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung). Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben des G-BA vorgenommen (21). 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. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Es werden Responderanalysen mit dem gemäß der Modulvorlage und dem im IQWiG-Methodenpapier 7.0 beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15% der Skalenspannweite des Instruments berichtet (32).

Patientenrelevanz

Patienten mit 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 (49). Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen (32).

Validität

Der EQ-5D gilt als etabliertes und valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes, welches für den Einsatz in verschiedenen Ländern und unterschiedlichen Populationen geeignet ist (48, 50). Es liegen in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten, unter anderem für Deutschland (51). Die Validität des Messinstrumentes ist durch Validierungsstudien in verschiedenen Indikationen untersucht (52, 53).

4.2.5.2.2.7 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30

Der 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. Den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität werden die Symptomskalen zugeordnet.

- Multi-Item-Symptomskalen
 - Fatigue (3 Fragen)
 - Schmerz (2 Fragen)
 - Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen)

- Single-Item Symptomskalen
 - Dyspnoe
 - Appetitlosigkeit
 - Insomnie
 - Obstipation
 - Diarrhoe
 - Finanzielle Schwierigkeiten

Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Jedes Element wird auf einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen bewertet (1 Punkt: „Überhaupt nicht“, 2 Punkte: „Wenig“, 3 Punkte: „Mäßig“ und 4 Punkte: „Sehr“). Die Ergebnisse werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet ein höheres (schlechteres) Symptommiveau (54).

Operationalisierung

Die Änderung in den Symptomskalen 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 dem Abschnitt 4.3.1.3.1.8 zu entnehmen.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung (im Weiteren Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung). Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben des G-BA vorgenommen (31). 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. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet.

Es werden Responderanalysen mit der für den EORTC QLQ-C30 vom G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren als validiert geltenden und für die Nutzenbewertung akzeptierten Minimal Clinically Important Difference (MCID) von 10 Punkten präsentiert. Gemäß der Modulvorlage und dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 sollen zur Bestimmung der klinischen Relevanz Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite des Instruments präsentiert werden. Wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung zu Atezolizumab abgeleitet und in den Fragen pharmazeutischer Unternehmer – Dossiererstellung auf der Webseite des G-BA angegeben, ist für den EORTC QLQC30 ein Schwellenwert von 10 Punkten eine hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15%-Schwelle (hier 15 Punkte) (31, 55). Aus diesem Grund werden in Einklang mit der Erläuterung des IQWiG und den Vorgaben des G-BA die Responderanalysen nur mit einem Schwellenwert von 10 Punkten im Dossier berichtet.

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 (49). Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen (32).

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 (56-58).

4.2.5.2.2.2.8 Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySim-Q)

Der MySim-Q ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung von Symptomen und Einschränkungen von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit innovativen Therapien behandelt werden. Der MySim-Q umfasst mit einem Erinnerungszeitraum der letzten 7 Tage insgesamt 17 Items, welche jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = bestmöglicher Zustand bis 4 = schlechtmöglicher Zustand) bewertet werden. Hiervon adressieren 11 Items die Symptome Schmerz, Neuropathie, Fatigue, Verdauung und kognitive Einschränkungen, welche in Form des Total Symptom Scores als Durchschnitt der Werte für die 5 Symptombereiche zusammengefasst werden (59). Den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität wird der Total Symptom Score zugeordnet.

Operationalisierung

Die Änderungen im Total Symptom Score werden operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments MySim-Q durch den Studienteilnehmer sind dem Abschnitt 4.3.1.3.1.9 zu entnehmen.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung (im Weiteren Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung). Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben des G-BA vorgenommen (31). 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. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Für die Auswertung wird der Total Symptom Score auf eine Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkten skaliert.

Es werden Responderanalysen mit dem gemäß der Modulvorlage und dem im IQWiG-Methodenpapier 7.0 beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15% der Skalenspannweite des Instruments berichtet (32).

Patientenrelevanz

Patienten mit einem Multiplen Myelom leiden unter krankheitsspezifischer Symptomatik, welche den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigt. Die zu beobachtenden Symptome sind vielfältig; zu den häufigsten zählen Schmerz, Fatigue und Einschränkungen hinsichtlich der physischen Funktionalität (49). Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen (32).

Validität

Der MySIIm-Q ist ein neuentwickeltes Instrument, welches darauf abzielt, krankheitsspezifische Symptome des Multiplen Myeloms, zielgerichtet zu erfassen. In der Entwicklungsphase des Fragebogens wurden Content- und Face-Validität im Rahmen von Interviews gezeigt (59). Anschließend wurde eine psychometrische Evaluation durchgeführt, in welcher Reliabilität und Konstrukt-Validität bestätigt werden konnten (60).

4.2.5.2.2.9 Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Der PGIS ist ein patientenberichtetes, generisches Instrument, das krankheitsübergreifend zur Beurteilung der Schwere einer bestimmten Erkrankung eingesetzt wird. Anhand eines Items wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala die Wahrnehmung der Schwere des Multiplen Myeloms durch den Studienteilnehmer erfasst, wobei eine Bewertung von 1 „normal, überhaupt nicht krank“ und eine Einschätzung von 5 „schwer krank“ entspricht (33).

Operationalisierung

Die Änderung im Schweregrad der Krankheitssymptomatik unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments PGIS durch den Studienteilnehmer sind dem Abschnitt 4.3.1.3.1.10 zu entnehmen.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung (im Weiteren Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung). Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben des G-BA vorgenommen (31). 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 Index-Zeitpunkt zensiert. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet.

Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird eine klinische Relevanzschwelle von 1 (circa (ca.) 15% der Skalenspannbreite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung oder Verschlechterung eingesetzt (31).

Patientenrelevanz

Der patientenberichtete PGIS ist in dieser Indikation als patientenrelevant anzusehen, da der Patient den Schweregrad seiner Symptome bewertet. Eine Verbesserung dieses Schweregrades als Einfluss auf die Krankheitssymptome ist gemäß §2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen. In der Vergangenheit hat der G-BA den PGIS grundsätzlich als patientenrelevant eingestuft (61).

Validität

Der PGIS wurde bereits in verschiedenen Indikationen validiert und zeigt eine hohe Konstruktvalidität (62-65).

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.2.3.1 EORTC QLQ-C30

Der 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. Der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Funktionsskalen zugeordnet:

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

Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Jedes Element wird auf einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen bewertet (1 Punkt: „Überhaupt nicht“, 2 Punkte: „Wenig“, 3 Punkte: „Mäßig“ und 4 Punkte: „Sehr“).

Zusätzlich bilden 2 Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden jeweils auf einer Likert-Skala mit 7 Antwortoptionen bewertet (1 = „Sehr schlecht“, bis 7 = „Ausgezeichnet“).

Die Ergebnisse werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet ein höheres (besseres) Funktionsniveau bzw. eine höhere (bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (54).

Operationalisierung

Die Änderung in den Lebensqualitätsskalen 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 dem Abschnitt 4.3.1.3.1.8 zu entnehmen.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung (im Weiteren Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung). Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben des G-BA vorgenommen (31). Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zu Baseline zensiert. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet.

Wie zuvor für den EORTC QLQ-C30 erläutert, werden in Einklang mit der Erläuterung des IQWiG und den Vorgaben des G-BA im vorliegenden Dossier Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 10 Punkten berichtet.

Patientenrelevanz

Angaben zur Patientenrelevanz des EORTC QLQ-C30 sind dem Abschnitt 4.2.5.2.2.7 zu entnehmen.

Validität

Angaben zur Validität des EORTC QLQ-C30 sind dem Abschnitt 4.2.5.2.2.7 zu entnehmen.

4.2.5.2.2.3.2 MySIm-Q

Der MySIm-Q ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung von Symptomen und Einschränkungen von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit innovativen Therapien behandelt werden. Der MySIm-Q umfasst mit einem Erinnerungszeitraum der letzten 7 Tage insgesamt 17 Items, welche jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = bestmöglicher Zustand bis 4 = schlechtmöglicher Zustand) bewertet werden. Hiervon adressieren 6 Items Einschränkungen bezüglich Aktivität, Sozialleben und emotionaler Aspekte, welche in Form des Total Impact

Scores als Durchschnitt der Werte für die 3 Impactbereiche zusammengefasst werden (59). Der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der Total Impact Score zugeordnet.

Operationalisierung

Die Änderungen im Total Impact Score werden operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments MySiM-Q durch den Studienteilnehmer sind dem Abschnitt 4.3.1.3.1.12 zu entnehmen.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung (im Weiteren Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung). Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben des G-BA vorgenommen (31). 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. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Für die Auswertung wird der Total Impact Score auf eine Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkten skaliert.

Wie zuvor für den MySiM-Q erläutert, werden in Einklang mit der Erläuterung des IQWiG und den Vorgaben des G-BA im vorliegenden Dossier Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite des Instruments berichtet.

Patientenrelevanz

Angaben zur Patientenrelevanz des MySiM-Q sind dem Abschnitt 4.2.5.2.2.2.8 zu entnehmen.

Validität

Angaben zur Validität des MySiM-Q sind dem Abschnitt 4.2.5.2.2.2.8 zu entnehmen.

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

4.2.5.2.2.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

UE werden in der Studie CARTITUDE-4 als unter Behandlung auftretende UE (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt (s. Abbildung 4-1).

Im Interventionsarm hängt die Definition der TEAE davon ab, ob der Studienteilnehmer Ciltacel als Studienmedikation erhalten hat oder nicht. Maßgeblich hierfür ist, ob während der Überbrückungstherapie eine Krankheitsprogression aufgetreten ist oder nicht:

- *Studienteilnehmer, die während der Überbrückungstherapie nicht progredient wurden und Ciltacel als Studienmedikation erhalten haben*

TEAE sind definiert als jegliches UE ab Apherese bis Tag 112 nach Infusion mit Ciltacel oder bis zum Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, oder jegliches unerwünschte Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht.

- *Studienteilnehmer, die während der Überbrückungstherapie progredient wurden und Ciltacel nicht als Studienmedikation erhalten haben*

TEAE sind definiert als jegliches UE ab Apherese bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie oder bis zum Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, oder jegliches UE, das unabhängig vom Eintrittsdatum im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht.

Studienteilnehmer, die während der Überbrückungstherapie progredient wurden, hatten im Rahmen der Studie die Möglichkeit, Ciltacel als nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten. Bei Studienteilnehmern, die Ciltacel als Folgetherapie erhalten, gelten UE, die nach Konditionierung und der Infusion mit Ciltacel auftreten, nicht als TEAE und gehen daher nicht in die Auswertung ein.

Im Kontrollarm sind TEAE definiert als jegliches UE nach Tag 1 der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn der Folgetherapie, je nachdem, was früher eintritt, oder jegliches UE, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht. Im Weiteren wird die Bezeichnung unerwünschte Ereignisse (UE) im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet. Eine Ausnahme stellen UE von besonderem Interesse dar: diese Ereignisse werden in beiden Armen (*Sekundärmalignome*) bzw. im Interventionsarm (*Zytokin-Freisetzungssyndrom* und *Neurotoxizität*) bis zum Studienende erhoben und ausgewertet, das heißt (d. h.) unabhängig von den Zeitpunkten des Therapieendes bzw. des Beginns der Folgetherapie oder vom Zusammenhang mit der Studienmedikation.

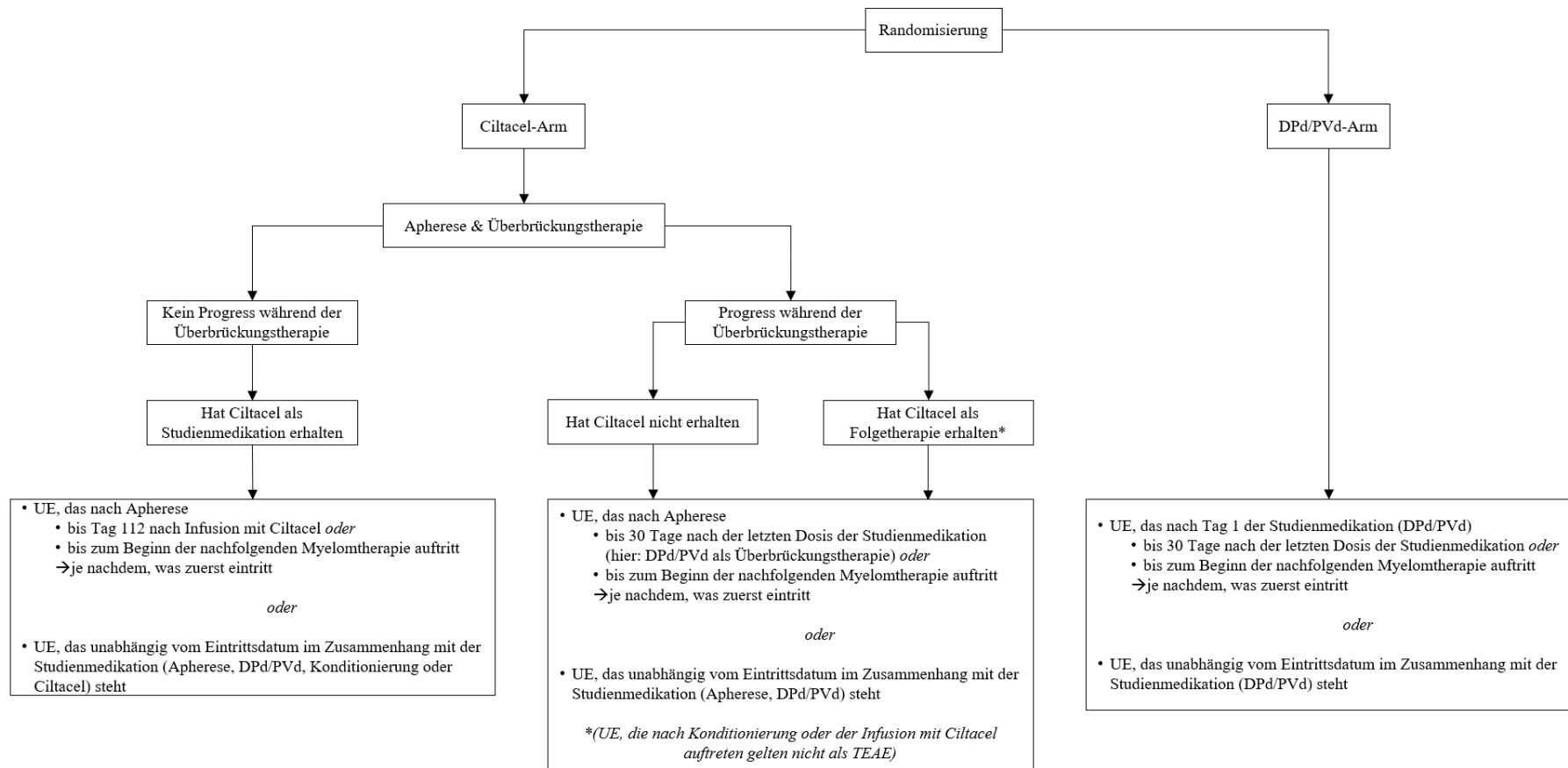


Abbildung 4-1: TEAE Definition in der Studie CARTITUDE-4
Quelle: Studienbericht (66)

UE werden hinsichtlich ihres Schweregrades gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI CTCAE) Version 5.0 dokumentiert. Zytokin-Freisetzungssyndrome und CAR-T-assoziierte Neurotoxizitäten (wie das ICANS) werden gemäß des American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading (ASTCT-Grad) evaluiert. Alle individuellen Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndrom und der ICANS sollen individuell erfasst und gemäß CTCAE bewertet werden. Eine Neurotoxizität, die nicht zeitlich mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom einhergeht, wird gemäß CTCAE evaluiert.

Die Codierung der UE nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Terms nach MedDRA; PT) erfolgt gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (Version 26.1).

Gemäß Modulvorlage werden im vorliegenden Dossier vergleichende Analysen zur Verträglichkeit sowie Auswertungen zu den präspezifizierten *UE von besonderem Interesse* berichtet. Die Hauptkategorien der Verträglichkeit werden dabei differenziert berichtet:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE/ASTCT-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)
- UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)

Für die Detaildarstellung nach SOC und PT gelten folgende Schwellenwerte:

- Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Studienteilnehmern in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Studienteilnehmern und bei mindestens 1% der Studienteilnehmern in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5% der Studienteilnehmern in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Studienteilnehmern und bei mindestens 1% der Studienteilnehmern in einem Studienarm aufgetreten sind

- SUE, die bei mindestens 5% der Studienteilnehmern in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Studienteilnehmern und bei mindestens 1% der Studienteilnehmern in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert

Tritt kein UE auf, erfolgt eine Zensurierung zu den folgenden Zeitpunkten:

- Jegliche UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und UE von besonderem Interesse: Zensurierung bei Datenschnitt
- UE, die zum Therapieabbruch führen: Zensurierung bei Therapieende

Die folgenden *UE von besonderem Interesse* sind präspezifiziert und werden im vorliegenden Dossier berichtet:

- Sekundärmalignome (definiert über Kennzeichnung durch den Studienarzt)
- Zytokin-Freisetzungssyndrom (nur Interventionsarm, definiert über PT)
- Neurotoxizität (nur Interventionsarm, definiert über Kennzeichnung durch den Studienarzt)

Die *UE von besonderem Interesse Zytokin-Freisetzungssyndrom* und *Neurotoxizität* werden im Interventionsarm ab Infusion mit Ciltacel erfasst, sodass diese den Index-Zeitpunkt für deren Auswertung darstellt.

Patientenrelevanz

Die Vermeidung von Nebenwirkungen gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig von der Indikation als patientenrelevant (AM-NutzenV § 5 Abs. 7). Die Bedeutung der UE ist dabei abhängig von der Manifestation sowie von Schweregrad, Häufigkeit und Reversibilität. Neben einer unmittelbaren Beeinflussung des Wohlbefindens der Patienten können UE zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

Validität

Die Erhebung der UE erfolgt gemäß den Leitlinien für Good Clinical Practice (GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH)

resultieren. Die Dokumentation und die Codierung der UE entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

4.2.5.2.2.4.2 PRO-CTCAE

Der PRO-CTCAE ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung symptomatischer UE in der Onkologie. Die PRO-CTCAE-Item-Bibliothek umfasst 78 Ereignisse zu denen jeweils ein bis 3 Attributfragen (Auftreten/Häufigkeit und Schweregrad der Symptome sowie Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Symptome) gehören (67, 68). Die insgesamt 124 Einzelfragen werden auf Likert-Skalen mit 2 bzw. 5 Punkten erhoben:

- Auftreten: 0 Punkte: „Nein“, 1 Punkt „Ja“
- Häufigkeit: 0 Punkte: „Niemals“, 1 Punkt: „Selten“, 2 Punkte: „Gelegentlich“, 3 Punkte: „Häufig“, 4 Punkte: „Fast ständig“
- Schweregrad: 0 Punkte: „Keine“, 1 Punkt: „Mild“, 2 Punkte: „Moderat“, 3 Punkte: „Schwer“, 4 Punkte: „Sehr schwer“
- Beeinträchtigung: 0 Punkte: „Überhaupt nicht“, 1 Punkt: „Ein bisschen“, 2 Punkte: „Etwas“, 3 Punkte: „Ziemlich“, 4 Punkte: „Sehr“.

Der Erinnerungszeitraum umfasst die letzten 7 Tage (67, 68). Im Kontext der Erkrankung werden die relevanten Items ausgewählt.

Operationalisierung

Bei den folgenden zur Erhebung in der Studie CARTITUDE-4 präspezifizierten Items handelt es sich um UE, die häufig bei Patienten mit Multiplem Myelom auftreten:

- Übelkeit (Häufigkeit, Schweregrad)
- Erbrechen (Häufigkeit, Schweregrad)
- Diarrhoe (Häufigkeit)
- Atemnot (Schweregrad, Beeinträchtigung)
- Ausschlag (Auftreten)
- Schwindel (Schweregrad, Beeinträchtigung)
- Kopfschmerzen (Häufigkeit, Schweregrad, Beeinträchtigung)
- Fatigue/Müdigkeit/Energielosigkeit (Schweregrad, Beeinträchtigung)

Die Änderung in den einzelnen Attributen der jeweiligen Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die

Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments PRO-CTCAE durch den Studienteilnehmer sind dem Abschnitt 4.2.5.2.4 zu entnehmen.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung (im Weiteren Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung). Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben des G-BA vorgenommen (31). 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. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Für die Auswertung wird der PRO-CTCAE auf eine Skalenspannweite von 0 bis 100 skaliert.

Es werden Responderanalysen mit dem gemäß der Modulvorlage und dem im IQWiG-Methodenpapier 7.0 beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15% der Skalenspannweite des Instruments (hier: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet (32).

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete Symptomatik im Zusammenhang mit UE ist unmittelbar patientenrelevant. Da die Auswahl der präspezifizierten PRO-CTCAE Items jedoch nicht systematisch erfolgt ist, werden die Ergebnisse lediglich ergänzend in Anhang 4-I dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Konstruktvalidität sowie Test-Retest-Reliabilität wurden in einer multizentrischen Studie mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen bestätigt (69).

4.2.5.2.3 Analysepopulation

Der G-BA bestimmt die Studienkomparatoren DPd und PVd der Studie CARTITUDE-4 als zVT im Rahmen der patientenindividuellen Therapie. Der Studienkomparator PVd stellt laut G-BA nur für Patienten eine geeignete Vergleichstherapie dar, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind. In der Studie CARTITUDE-4 haben 3 Studienteilnehmer im Kontrollarm PVd erhalten, die nicht-refraktär auf einen CD38-Antikörper sind. Darüber hinaus umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet von Ciltacel Patienten, die während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. In der Studie CARTITUDE-4 haben 6 Studienteilnehmer eine Krankheitsprogression nach mehr als 60 Tagen nach der letzten Therapie gezeigt.

Unter Berücksichtigung der genannten Studienteilnehmer resultiert ein Anteil von ca. 98% der Studienpopulation (n/N=410/419) der Studie CARTITUDE-4, der sowohl dem Anwendungsgebiet als auch den oben genannten Vorgaben des G-BA entspricht. Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 wird eine Studie in der Regel dann eingeschlossen, falls

auf mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten das Kriterium (Population) zutrifft und das Einschlusskriterium bezüglich der Prüfindervention (Interventionsgruppe der Studie) und der Vergleichsintervention (Vergleichsgruppe der Studie) jeweils zu mindestens 80 % erfüllt ist (32). Für die Analyse wird aufgrund der geringfügigen Differenz die Gesamtpopulation der Studie CARTITUDE-4 herangezogen. Als Sensitivitätsanalyse wird der Endpunkt *Gesamtüberleben* unter Ausschluss der zuvor beschriebenen 9 Studienteilnehmer ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Analysen der betrachteten Endpunkte werden dabei jeweils in den folgenden Analysepopulationen durchgeführt:

- ITT-Population: definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer.
- Safety-Population: definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten haben. Im Ciltacel-Arm umfasst dies alle Patienten, bei denen eine Apherese durchgeführt wurde.
- Population mit bewertbarem Ansprechen (\geq PR): definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer mit einer bestätigten Diagnose eines Multiplen Myeloms und messbarer Krankheit zu Baseline oder zum Zeitpunkt des Screeningbesuchs. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer dieser Population mindestens einmal Studienmedikation erhalten sowie eine adäquate Erhebung des Krankheitsstatus nach der Erhebung zu Baseline durchführen und mindestens eine PR bzw. VGPR bzw. CR erreicht haben.
- Population mit auswertbarer Knochenmarkprobe: definiert als die Population aller Studienteilnehmer mit auswertbarer Knochenmarkprobe. Eine Knochenmarkprobe ist auswertbar, sofern sie die Kalibrierung und Qualitätskontrolle bestanden hat und genügend Zellen für die Auswertung bei der jeweiligen Testschwelle enthält.
- Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion: definiert als die Population aller Studienteilnehmer im Ciltacel-Arm, die eine Infusion mit Ciltacel erhalten haben, unabhängig davon ob als Studienmedikation oder als Folgetherapie.

Die Auswertungen werden in den zuvor aufgeführten Analysepopulationen durchgeführt. Die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebene Sensitivitätsanalyse wird ausschließlich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* dargestellt.

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

Studienpopulation	Ciltacel-Arm	DPd/PVd-Arm	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
ITT-Population	208	211	419	OS, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Ansprechrage, Zeit bis zum Ansprechen, MRD-Negativitätsrate, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, EQ-5D VAS,

Studienpopulation	Ciltacel-Arm	DPd/PVd-Arm	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
				EORTC QLQ-C30, MySIIm-Q, PGIS, PRO-CTCAE
Safety-Population	208	208	416	Sicherheit und Verträglichkeit
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR	176	142	318	Dauer des Ansprechens
Population mit auswertbarer Knochenmarkprobe	145	103	248	MRD-Negativitätsrate
Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion	196	-	196	Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurotoxizität

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); MySIIm-Q: Multiple myeloma symptom and impact questionnaire; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PGIS: Patient Global Impression of Severity; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden der Studie CARTITUDE-4. Für die Subgruppenanalysen wird die eingesetzte statistische Methodik in Abschnitt 4.2.5.5.3 erläutert. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2 sowie den entsprechenden Kapiteln des Abschnitts 4.3.1.3. Die verwendeten Analysepopulationen finden sich in Tabelle 4-4. Die Stratifizierungsfaktoren in den verwendeten stratifizierten Auswertungen sind die in der Studie CARTITUDE-4 zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Sofern nicht anders angegeben, werden 95 %-KI und p-Werte geeigneter statistischer Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wird das mediane Gesamtüberleben und die Überlebensrate zu definierten Zeitpunkten mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Die Darstellung der Überlebenszeiten erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Patienten unter Risiko. Für die Quantifizierung des Effektes der Gabe von Ciltacel auf das Gesamtüberleben werden Hazard Ratios (HR) mit zugehörigen 95 %-KI mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells (CPH) berechnet. Für die Berechnung der entsprechenden p-Werte wird jeweils ein stratifizierter Log-Rank-Test sowie ein stratifizierter Wilcoxon-Test verwendet. 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 Analysen der Zeit bis zum Ereignis analog zur Auswertung für das Gesamtüberleben. Für das *Progressionsfreie Überleben* wird im Studienbericht abweichend zur Darstellung im Dossier ein Hazard Ratio und p-Wert für ein Constant-piecewise Weighted (CPW)-Modell berichtet.

Für die Auswertung der Endpunkte *Ansprechrates* und *MRD-Negativitätsrate* werden aus den absoluten Häufigkeiten der Studienteilnehmer mit einem Ansprechen bzw. MRD-Negativität in den Studienarmen die Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) mit zugehörigen 95 % KI berichtet. Für die Berechnung des RR, OR und RD kommt die stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode zum Einsatz.

Die Auswertungen der *patientenberichteten Endpunkte* erfolgt unter Verwendung von klinischen Relevanzschwellen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Dabei wird sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung gegenüber Baseline um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Es wird jeweils der Anteil der Studienteilnehmer, der eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung aufweist, dargestellt. Aus den absoluten Häufigkeiten der Studienteilnehmer mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um einen Wert größer oder gleich der jeweiligen MCID im Vergleich zum Baseline-Wert werden die Effektmaße OR, RR und RD mit zugehörigen 95 %-KI mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (CMH-Methode) berechnet. Zudem wird die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung inkl. 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Entsprechende Ereigniszeitanalysen werden sowohl für die erstmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung als auch für die erstmalige bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung durchgeführt. Die erstmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als das erstmalige Erreichen einer Veränderung gegenüber Baseline um mindestens den definierten Schwellenwert. Die erstmalige bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als das erstmalige Erreichen einer Veränderung gegenüber Baseline um mindestens den definierten Schwellenwert, welche durch eine darauffolgende Erhebung mit Veränderung um mindestens diesen Schwellenwert bestätigt wird. Die medianen Nachbeobachtungsdauern zum 2. Datenschnitt unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für die patientenberichteten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiten sind die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung als auch die Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung sinnvoll interpretierbar, da die Ereignisse beider Endpunkte überwiegend eintreten, bevor die medianen Nachbeobachtungsdauern in den jeweiligen Studienarm erreicht sind. Die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung wird aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht untersucht. Die Darstellung der

Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

Für die Berechnung der Rücklaufquoten werden alle gemäß den Studienunterlagen präspezifizierten Erhebungszeitpunkte der *patientenberichteten Endpunkte* des Interventions- und Kontrollarms herangezogen. Diese sind Tabelle 4-5 zu entnehmen. Aufgrund der Unterschiede, die sich aus dem jeweiligen Behandlungsmodus ergeben (Einmaltherapie vs. Dauertherapie) sowie der unterschiedlichen Zykluslänge im Kontrollarm (28 Tage DPd vs. 21 Tage PVd), variieren die Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen. Zur Darstellung der Rücklaufquoten und Verlaufswerte werden die unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte des Ciltacel- und DPd- bzw. PVd-Armes daher einander so zugeordnet, dass sie jeweils ungefähr dem gleichen Studientag entsprechen. Um die Darstellung für die Rücklaufquoten zu vereinfachen, wird im Weiteren die in Tabelle 4-5 dargestellte Benennung der Erhebungszeitpunkte verwendet. Der Tabelle ist zu entnehmen, welche Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte je Behandlungsarm den Erhebungszeitpunkten zugeordnet sind.

Tabelle 4-5: Präspezifizierte Erhebungszeitpunkte der Rücklaufquoten je Behandlungsarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CARTITUDE-4			
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel	PVd oder DPd	
		PVd	DPd
1	Apherese	Zyklus 1 Tag 1	Zyklus 1 Tag 1
2	Zyklus 1 Tag 1 der Überbrückungstherapie	N/A ^a	N/A ^a
3	Tag 1 der Konditionierungstherapie	Zyklus 2 Tag 1	Zyklus 2 Tag 1
4	N/A ^a	Zyklus 3 Tag 1	N/A ^a
5	N/A ^a	Zyklus 4 Tag 1	Zyklus 3 Tag 1
6	Post-Infusion Tag 28	Zyklus 5 Tag 1	Zyklus 4 Tag 1
7	Post-Infusion Tag 112	Zyklus 9 Tag 1	Zyklus 7 Tag 1
8	Post-Infusion Tag 196	Zyklus 13 Tag 1	Zyklus 10 Tag 1
9	Post-Infusion Tag 280	Zyklus 17 Tag 1	Zyklus 13 Tag 1
10+	Post-Infusion Tag 448 (danach alle 24 Wochen)	Zyklus 25 Tag 1 (danach alle 8 Zyklen)	Zyklus 19 Tag 1 (danach alle 6 Zyklen)
a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.			
Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.			

CARTITUDE-4

Quelle: Studienprotokoll CARTITUDE-4 (33), Studienbericht CARTITUDE-4 (66)

Für die Auswertungen zur *Verträglichkeit* wird jeweils der Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens einem Ereignis je Studienarm dargestellt. Zudem wird die mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Darüber hinaus werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels stratifizierter CMH-Methode sowie das HR mit zugehörigem 95%-KI mittels eines stratifizierten CPH-Modells berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Auswertungen der UE von besonderem Interesse *Zytokin-Freisetzungssyndrom* und *Neurotoxizität* im Ciltacel-Arm wird jeweils der Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis dargestellt. Zudem wird für die *UE von besonderem Interesse* die mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-

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.

Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wird eine Sensitivitätsanalyse mittels Zuschnitts der Studienpopulation der Studie CARTITUDE-4 durchgeführt. Für die Sensitivitätsanalyse werden Studienteilnehmer der Studie CARTITUDE-4 ausgeschlossen, die zum einen nicht vom

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.

zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst sind sowie zum anderen Studienteilnehmer im Kontrollarm, deren Therapie nicht den Vorgaben des G-BA entspricht.

Der G-BA bestimmt die Studienkomparatoren DPd und PVd der Studie CARTITUDE-4 als relevante Vergleichstherapien im Rahmen der patientenindividuellen Therapie. Der Studienkomparator PVd stellt laut G-BA nur für Patienten eine geeignete Vergleichstherapie dar, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind. In der Studie CARTITUDE-4 haben 3 Studienteilnehmer im Kontrollarm PVd erhalten, die nicht-refraktär auf einen CD38-Antikörper sind. Darüber hinaus umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet von Ciltacel Patienten, die während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. In der Studie CARTITUDE-4 haben 6 Studienteilnehmer eine Krankheitsprogression nach mehr als 60 Tagen nach der letzten Therapie gezeigt.

Unter Berücksichtigung der genannten Studienteilnehmer resultiert ein Anteil von ca. 98% der Studienpopulation (n/N=410/419) der Studie CARTITUDE-4 der sowohl dem Anwendungsgebiet als auch der vom G-BA bestimmten zVT entspricht. Gemäß dem IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 wird eine Studie in der Regel dann eingeschlossen, falls auf mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten das Kriterium (Population) zutrifft und das Einschlusskriterium bezüglich der Prüflintervention (Interventionsgruppe der Studie) und der Vergleichsintervention (Vergleichsgruppe der Studie) jeweils zu mindestens 80 % erfüllt ist (32). Für die Analyse wird aufgrund der geringfügigen Differenz die Gesamtpopulation der Studie CARTITUDE-4 herangezogen. Als Sensitivitätsanalyse wird der Endpunkt *Gesamtüberleben* unter Zuschnitt auf die zuvor beschriebene Zielpopulation ausgewertet. Unter Ausschluss der zuvor benannten 9 Studienteilnehmer resultiert eine Zielpopulation von 410 Studienteilnehmern (Ciltacel-Arm: n=205; DPd/PVd-Arm: n=205). Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3 dargestellt. Die Analyse erfolgt analog zur verwendeten statistischen Methodik für die Analyse des Gesamtüberlebens wie in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die Studie CARTITUDE-4 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. Faktoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, zu untersuchen. Tabelle 4-6 zeigt alle Subgruppen der patientenrelevanten Endpunkte der Studie CARTITUDE-4, die auf beide Studienarme angewandt wurden, inkl. ihrer kategorialen Operationalisierung.

Tabelle 4-6: Subgruppen für die Studie CARTITUDE-4

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	x ^k	x ^b
Alter	<ul style="list-style-type: none"> • <65 Jahre • 65-75 Jahre • >75 Jahre 	- ^a	- ^a
Abstammung	<ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Andere^c 	x ^k	x ^b
Region	<ul style="list-style-type: none"> • Europa • Nordamerika • Andere 	x ^k	x ^b
ECOG-PS	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • ≥1 	x ^k	x ^b
Therapieentscheidung ^d	<ul style="list-style-type: none"> • PVD • DPd 	x ^k	x ^b
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 oder 3 	x ^k	x ^b
ISS Stadium ^e	<ul style="list-style-type: none"> • I • II • III 	x ^k	x ^b
Extramedulläres Plasmozytom	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	x ^k	x ^b
Tumorlast ^f	<ul style="list-style-type: none"> • Hoch • Intermediär • Niedrig 	x ^k	x
Myelomtyp	<ul style="list-style-type: none"> • IgG • Non-IgG 	x ^k	x ^b
Zytogenetisches Risiko ^g	<ul style="list-style-type: none"> • Hochrisiko^h • Standardrisiko 	x ^k	x ^b
Anteil Plasmazellen im Knochenmark	<ul style="list-style-type: none"> • ≤30% • >30%-<60% • ≥60% 	x ^k	x
Nierenfunktion ⁱ	<ul style="list-style-type: none"> • <60 ml/min/1,73 m² • ≥60 ml/min/1,73 m² 	x ^k	x
Leberfunktion ^j	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Beeinträchtigt 	x ^k	x
Refraktär gegenüber PI und IMiD	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	x ^k	x ^b
Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	x ^k	x ^b

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X ^k	X ^b
Refraktär gegenüber mindestens 2 PI + 2 IMiD + 1 CD38-Antikörper	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	- ^a	- ^a
Vorherige Behandlung mit Daratumumab	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X ^k	X ^b
Vorherige Behandlung mit Pomalidomid	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X ^k	X ^b
Vorherige Behandlung mit Bortezomib	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X ^k	X ^b
Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X ^k	X ^b
Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X ^k	X ^b
Vorherige Behandlung mit Daratumumab und Pomalidomid	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	- ^a	- ^a

a: Die präspezifizierte Subgruppen „Refraktär gegenüber mindestens 2 PI + 2 IMiD + 1 anti-CD38“ und „Vorherige Behandlung mit Daratumumab und Pomalidomid“ sowie „Alter“ werden ausschließlich in den J&J Zusatzanalysen (16) dargestellt, da sie im Subgruppenmerkmal „Ja“ bzw. „> 75 Jahre“ insgesamt jeweils weniger als 10 Studienteilnehmer umfassen.

b: Gemäß Statistischem Analyseplan für diesen Endpunkt nicht präspezifizierte Subgruppen (70). Diese Subgruppenanalysen werden dennoch in Abschnitt 4.3.1.3.2 sowie in den J&J Zusatzanalysen aufgeführt (16).

c: Da das präspezifizierte Subgruppenmerkmal „Afroamerikanisch“ insgesamt weniger als 10 Studienteilnehmer umfasst, werden diese mit dem Subgruppenmerkmal „Andere“ zusammengefasst.

d: Nach Maßgabe des Prüfarztes und basierend auf den IWRS Randomisierungsstrata.

e: Baseline ISS wird auf Basis der Kombination von β 2-Mikroglobulin und Albumin im Serum ermittelt.

f: Tumorlast wird in folgende 3 Kategorien klassifiziert: hoch (Anteil der Plasmazellen im Knochenmark $\geq 80\%$ oder Serum M-Protein ≥ 5 g/dl oder freie Leichtketten im Serum ≥ 5.000 mg/l zu Baseline), niedrig (Anteil der Plasmazellen im Knochenmark $< 50\%$ und Serum M-Protein < 3 g/dl und freie Leichtketten im Serum < 3.000 mg/l, intermediär (weder hoch noch niedrig).

g: Um potenzielle Verzerrungen zu vermeiden, wird das präspezifizierte Subgruppenmerkmal „Unbekannt“ nicht in die Subgruppenanalyse miteinbezogen.

h: Hochrisiko ist definiert als t(4; 14), t(14; 16), 17p deletion oder gain/amp(1q) im Rahmen eines FISH Tests.

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
<p>i: Basierend auf Kreatinin Clearance (ml/min) Werten.</p> <p>j: Basierend auf NCI Kriterien.</p> <p>k: Gemäß Statistischem Analyseplan präspezifizierte Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Ansprechrate (CR/sCR) und MRD-Negativitätsrate.</p> <p>Abkürzungen: amp: Amplifikation; CD38: cluster of differentiation 38; dl: Deziliter; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgG: Immunglobulin G; IMiD: Immunmodulator; ISS: Internationales Staging System; IWRS: Interactive Web Response System; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; l: Liter; m²: Quadratmeter; ml: Milliliter; min: Minute; NCI: National Cancer Institute; PI: Proteasominhibitor; PVD: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; t: Translokation.</p> <p>Quelle: Statistischer Analyseplan CARTITUDE-4 (70), J&J Zusatzanalysen (16)</p>			

4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

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

4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen

Eine Übersicht zu den im statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen für die Studie CARTITUDE-4 ist Tabelle 4-6 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die Subgruppenanalysen für die in Tabelle 4-6 aufgeführten Subgruppen dargestellt. Subgruppenanalysen werden ausschließlich für Endpunkte durchgeführt, deren unmittelbare Patientenrelevanz gegeben ist. Für alle weiteren, ergänzend dargestellten Endpunkte, bei denen dies nicht der Fall ist und die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (vergl. Abschnitt 4.2.5.2.2), werden Subgruppenanalysen ausschließlich ergänzend im Zusatzanalysendokument präsentiert (16).

Die Bildung der Subgruppenpopulationen für die Subgruppenanalysen basiert auf den demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienteilnehmer in der Studie CARTITUDE-4. Die Berechnung der Effektschätzer erfolgt für die Subgruppen grundsätzlich analog zu den in Abschnitt 4.2.5.2.4 erläuterten Methoden. Die Berechnungen erfolgen unstratifiziert. 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 Endpunkt *Gesamtüberleben* und *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 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 7.0 (32) liegt bei einem p-Wert $<0,05$ im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion vor. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Sind die betrachteten Effektschätzer gleichgerichtet, so liegt eine quantitative Interaktion vor. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet.

Für den Fall, dass kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, werden keine nach Subgruppenkategorie getrennten Analysen präsentiert, diese sind jedoch in den von J&J durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (16) und in Anhang 4-J 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 ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken. Des Weiteren muss bei der Interpretation ebenfalls beachtet werden, dass innerhalb der Subgruppen zum Teil sehr kleine Fallzahlen auftreten. Daher werden detaillierte Ergebnisse für jene Subgruppen dargestellt, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Studienteilnehmer umfassen und bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Um dem Umstand der Multiplizität und der geringen Fallzahlen Rechnung zu tragen, werden alle Subgruppenanalysen unstratifiziert durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analyseverfahren darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

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

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.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CARTITUDE-4 (68284528MMY3002, NCT04181827)	ja	ja	laufend	Studiendauer: Ereignisgesteuert Datenschnitt: Ereignisgesteuert <u>1. Datenschnitt:</u> 01.11.2022 <u>FDA-</u> <u>Datenschnitt:</u> 17.04.2023 <u>EMA-</u> <u>Anforderung:</u> 13.12.2023 <u>2. Datenschnitt:</u> 01.05.2024	Ciltacel vs. Daratumumab- Pomalidomid- Dexamethason (DPd) oder Pomalidomid- Bortezomib- Dexamethason (PVd)
Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucl; DPd: Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; PVd: Pomalidomid-Bortezomib-Dexamethason; vs.: versus.					

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

Die Angaben aus Tabelle 4-7 entsprechen dem Stand vom 23.10.2024

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

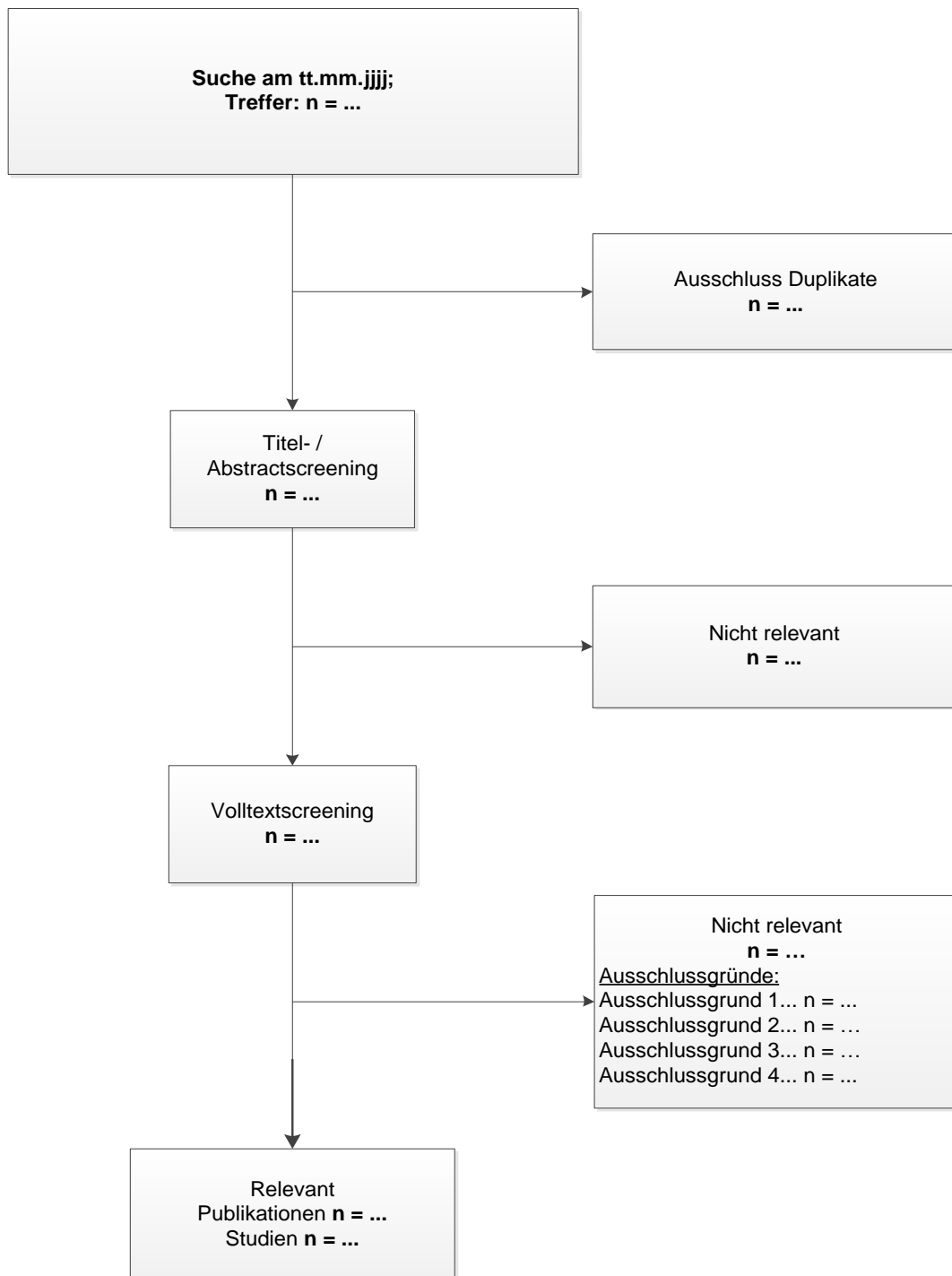


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

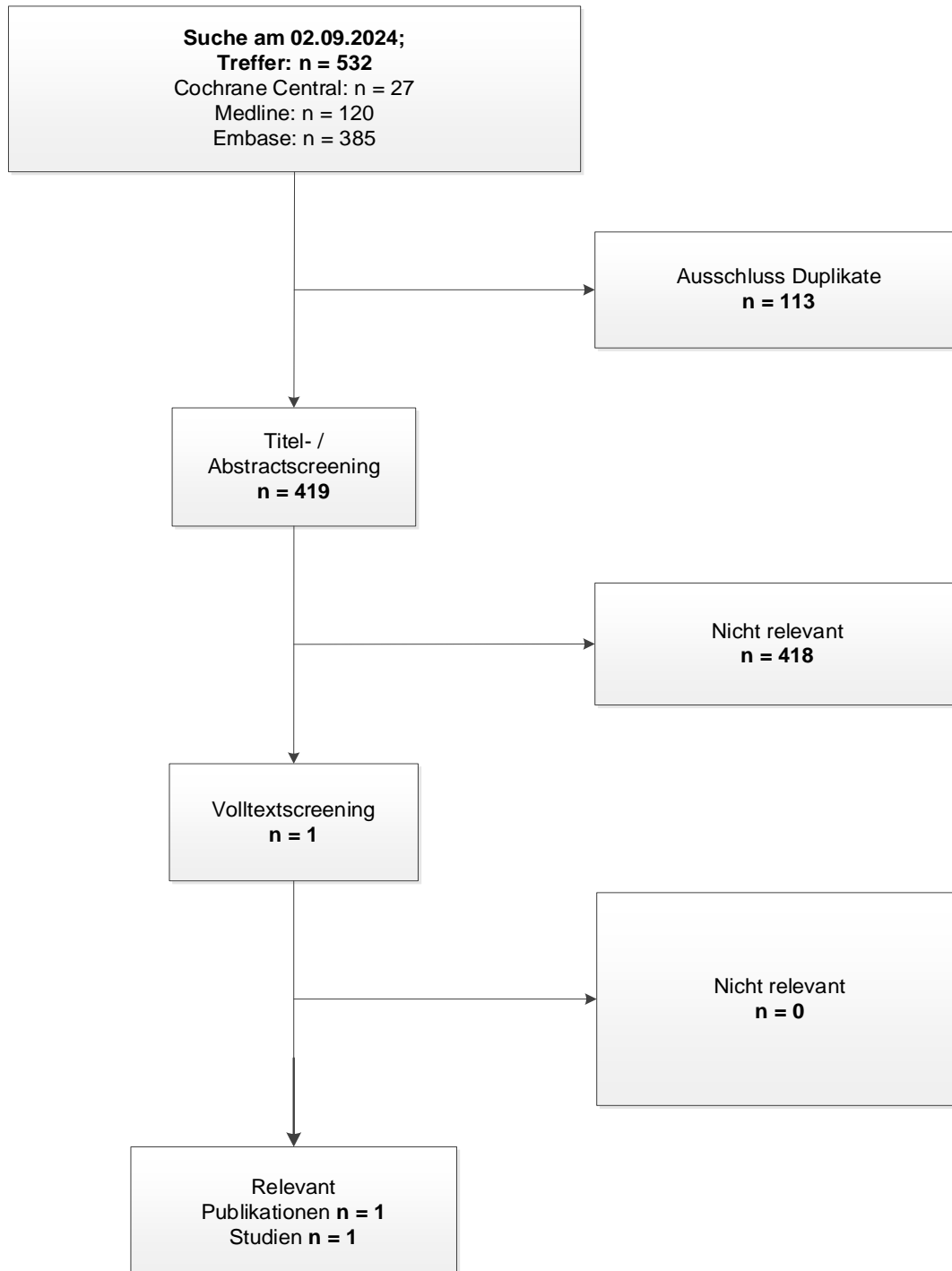


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ciltacel wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt (Suchzeitpunkt: 02.09.2024). Die Suche nach Publikationen mit Ciltacel ergibt zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 532 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 113$) werden in einem

zweiten Schritt die verbleibenden 419 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 418 Publikationen für die Bewertung im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 1 verbleibende Publikation wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entspricht diese Publikation den vorgegebenen Anforderungen. Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien gemäß der Fragestellung ergibt eine relevante Publikation (71), die sich auf die klinische Studie CARTITUDE-4 bezieht (Abbildung 4-1).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CARTITU-DE-4 (68284528 MMY3002, NCT04181827)	Clinicaltrials.gov (72) EU-CTR (73)	ja	ja	Laufend
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.				

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 entsprechen dem Stand vom 02.09.2024.

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

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

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

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

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

Studie	Relevante Quellen^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
CARTITU-DE-4 (68284528 MMY3002, NCT04181827)	Vorgangsnummer D-919: Amendment 1 zur Nutzenbewertung des G-BA (74), Amendment 2 zur Nutzenbewertung des G-BA (75), Beschlusstext (76), Tragende Gründe zum Beschluss (17), Zusammenfassende Dokumentation (77)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Angaben geben den Stand der Recherche vom 11.10.2024 wieder.

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CARTITUDE-4 (68284528MMY3002, NCT04181827)	ja	ja	nein	ja (66, 78, 79)	Ja (72, 73)	ja (71)
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.						

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])	Publikationen und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
<p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CARTITUDE-4 (68284528MMY 3002, NCT04181827)	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und Lenalidomid- refraktärem Multiplen Myelom, die 1-3 vorherige Therapielinien erhalten haben, darunter sowohl ein PI als auch ein IMiD.	Ciltacel: N = 208 DPd/PVd: N = 211	Screening-Phase Bis zu 28 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase <i>Ciltacel</i> Apherese: 1 Tag Überbrückungsphase: mindestens 3-4 Wochen Konditionierungsphase: ca. 1 Woche Infusion: 1 Tag <i>DPd/PVd</i> Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression, Tod, nicht tolerierbare Toxizität, Rückzug der	Ort <i>Studienzentren</i> Australien (6) Belgien (4) Dänemark (1) Deutschland (6) Frankreich (7) Griechenland (1) Israel (3) Italien (5) Japan (8) Niederlande (4) Polen (4) Schweden (3) Spanien (7) Südkorea (3) UK (7) USA (19) Zeitraum	Primärer Endpunkt - PFS Sekundäre Endpunkte - Gesamtüberleben - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - MRD- Negativitätsrate - Ansprechen - EQ-5D-5L - EORTC QLQ-C30 - MySIIm-Q - PGIS - Verträglichkeit - PRO-CTCAE

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>Einverständniserklärung oder Studienende)</p> <p>Follow-Up Phase <i>Ciltacel</i> Post-Infusionsphase: Tag 1-112 Post-Behandlungsphase: Tag 112 bis Studienende (nach Eintreten von ca. 250 Todesfällen)</p> <p><i>DPd/PVd</i> Post-Behandlungsphase: Behandlungsende (innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis) bis Studienende (nach Eintreten von ca. 250 Todesfällen)</p> <p>1. Datenschnitt 01.11.2022</p>	<p><i>Studienaufnahme</i> 30.06.2020 (erster gescreenter Patient)</p> <p>Studie laufend</p>	

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p><i>Mediane Nachbeobachtungsdauer</i> Ciltacel: 15,9 Monate DPd/PVd: 16,0 Monate Gesamt: 15,9 Monate</p>		
				<p><i>Mediane Behandlungsdauer</i> Ciltacel: 79 Tage ^a DPd/PVd: 11,29 Monate</p>		
				<p>FDA-Datenschnitt 17.04.2023 <i>Mediane Nachbeobachtungsdauer</i> Ciltacel: 21,5 Monate DPd/PVd: 21,4 Monate Gesamt: 21,5 Monate</p>		
				<p><i>Mediane Behandlungsdauer</i> Ciltacel: 79 Tage (2; 246)</p>		

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				DPd/PVd: 11,47 Monate (0,46; 31,34)		
				EMA-Anforderung		
				13.12.2023		
				<i>Mediane</i>		
				<i>Nachbeobachtungsdauer</i>		
				Gesamt: 28,7 Monate		
				2. Datenschnitt		
				01.05.2024		
				<i>Mediane</i>		
				<i>Nachbeobachtungsdauer</i>		
				Ciltacel: 33,74 Monate		
				DPd/PVd: 33,54 Monate		
				Gesamt: 33,64 Monate		
				<i>Mediane</i>		
				<i>Behandlungsdauer</i>		
				Ciltacel: 79 Tage (2;		
				246) ^a		

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				DPd/PVd: 11,47 Monate (0,46; 43,99)		
<p>a: Es handelt sich um die Zeit zwischen Apherese und Ciltacel-Infusion.</p> <p>Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; etc.: et cetera; FDA: Food and Drug Administration; IMiD: Immunmodulator; MRD: Minimale Resterkrankung; MySim-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; N: Anzahl Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PI: Proteasom-Inhibitor; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PVd: Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16), Studienberichte CARTITUDE-4 (66, 78, 79), Fachinformation (19)</p>						

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

Studie	Ciltacel	DPd/PVd	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
CARTITUDE-4 (68284528MMY 3002, NCT04181827)	<p>Apherese Entnahme mononuklearer peripherer Blutzellen zur Herstellung von Ciltacel 3- 6 Tage nach Randomisierung</p> <p>Überbrückungsphase Nach Apherese, innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung</p> <p><u>DPd (28 Tage Zyklus)</u> <i>Daratumumab</i> 1800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22 + <i>Pomalidomid</i> 4 mg p.o. Tag 1-21 + <i>Dexamethason</i> 40 mg p.o. oder i.v. (Studienteilnehmer ≤ 75 Jahre) 20 mg p.o. oder i.v. (Studienteilnehmer > 75 Jahre) Tag 1, 8, 15, 22 (optional kann Dosis auf 2 Tage aufgeteilt werden: Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 (bei Studienteilnehmern > 75 Jahren erst ab Zyklus 2))</p> <p><u>PVd (21 Tage Zyklus)</u></p>	<p>DPd (28 Tage Zyklus) Innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung</p> <p><i>Daratumumab</i> 1800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22 (Zyklus 1- 2) Tag 1, 15 (Zyklus 3-6) Tag 1 (ab Zyklus 7) + <i>Pomalidomid</i> 4 mg p.o. Tag 1-21 + <i>Dexamethason</i> 40 mg p.o. oder i.v. (Studienteilnehmer ≤ 75 Jahre) 20 mg p.o. oder i.v. (Studienteilnehmer > 75 Jahre) Tag 1, 8, 15, 22 (optional kann Dosis auf 2 Tage aufgeteilt werden: Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 (bei Studienteilnehmern > 75 Jahren erst ab Zyklus 2))</p> <p>PVd (21 Tage Zyklus) Innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung</p> <p><i>Pomalidomid</i> 4 mg p.o. Tag 1-14</p>	<p>Prämedikation vor der Injektion von Daratumumab An Tagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, erhalten die Studienteilnehmer folgende Medikationen 1-3h vor Verabreichung von Daratumumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dexamethason (oder ein Äquivalent eines langwirksamen Kortikosteroids als Ersatz)</i> 40 mg oder 20 mg i.v. oder p.o. In diesem Fall stellt Dexamethason sowohl die Behandlungsdosis eines Kortikosteroids für den jeweiligen Tag als auch die vor Daratumumab Verabreichung erforderliche Prämedikation dar • <i>Paracetamol (Acetaminophen)</i> 650-1.000 mg i.v. oder p.o. • <i>Diphenhydramin (oder äquivalentes Antihistaminikum, die Gabe von Promethazin i.v. jedoch vermeiden)</i> 25-50 mg i.v. oder p.o. • <i>Optional: Montelukast (Leukotrien-Inhibitor)</i>

Studie	Ciltacel	DPd/PVd	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
	<p><i>Pomalidomid</i> 4 mg p.o. Tag 1-14</p> <p>+</p> <p><i>Bortezomib</i> 1,3 mg/m² s.c. Tag 1, 4, 8, 11</p> <p>+</p> <p><i>Dexamethason</i> 20 mg p.o. (Studienteilnehmer ≤ 75 Jahre) 10 mg p.o. (Studienteilnehmer > 75 Jahre) Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12</p> <p>Konditionierungsphase <i>Cyclophosphamid</i> 300 mg/m² i.v. Tag -5, -4, -3</p> <p>+</p> <p><i>Fludarabin</i> 30 mg/m² i.v. Tag -5, -4, -3 oder 24 mg/m² i.v. Tag -5, -4, -3 für Studienteilnehmer mit eGFR 30-70 ml/min/1,73 m²</p> <p>Infusion (Tag 1) Einmalige Infusion von Ciltacel 5-7 Tage nach Start der Konditionierungstherapie</p>	<p>+</p> <p><i>Bortezomib</i> 1,3 mg/m² s.c. Tag 1, 4, 8, 11 (Zyklus 1- 8) Tag 1, 8 (ab Zyklus 9)</p> <p>+</p> <p><i>Dexamethason</i> 20 mg p.o. (Studienteilnehmer ≤ 75 Jahre) 10 mg p.o. (Studienteilnehmern > 75 Jahre) Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (Zyklus 1-8) Tag 1, 2, 8, 9 (ab Zyklus 9)</p>	<p>10 mg p.o. Zyklus 1 Tag 1</p> <p>Falls notwendig, können orale Prämedikationen am Tag der Verabreichung zu Hause eingenommen werden, vorausgesetzt, dies erfolgt 1- 3h vor der Daratumumab- Injektion</p> <p>Postmedikation nach der Injektion von Daratumumab</p> <p>Folgende Postmedikationen sollten für Studienteilnehmer mit höherem Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. COPD Studienteilnehmer mit FEV1 < 80% des prädiktiven Normals oder mit mildem Asthma) in Betracht gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder Äquivalent) immer am 1. und 2. Tag nach Daratumumab Injektion • β2-Adrenorezeptor- Agonisten wie Salbutamol aerosol • Kontrollmedikationen für Lungenerkrankungen (z. B. inhalierte Kortikosteroide ± lang wirksame β2 Adrenorezeptor- Agonisten für Studienteilnehmer mit Asthma; lang wirksame Bronchodilatoren wie

Studie	Ciltacel	DPd/PVd	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
	Zieldosierung $0,75 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg (Range: 0,5- $1,0 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg) und maximale absolute Dosierung $1,0 \times 10^8$ CAR- positive lebensfähige T- Zellen entsprechend der maximalen gewichtadjustierten Dosierung für ein Körpergewicht von 100 kg		Tiotropium oder Salmeterol ± inhalierte Kortikosteride für Studienteilnehmer mit COPD) Prämedikation vor der Infusion von Ciltacel <u>Antihistaminika</u> <i>Diphenhydramin (oder Äquivalent)</i> 50 mg p.o.: Verabreichung 1h (± 15 Minuten) vor der Infusion von Ciltacel oder i.v.: Beginn der Infusion 30 Minuten (± 15 Minuten) vor der Infusion von Ciltacel <u>Antipyretika</u> <i>Acetaminophen</i> 650-1.000 mg p.o. oder i.v.: Verabreichung 30 Minuten (± 15 Minuten) vor der Infusion von Ciltacel
<p>Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucl; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disorder); eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); etc.: et cetera; FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; l: Liter; mg: Milligramm; p.o.: per os; PPI: Protonenpumpeninhibitor; s.c.: subkutan; TLS: Tumorlysesyndrom</p> <p>Quelle: Studienberichte CARTITUDE-4 (66, 78, 79)</p>			

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

CARTITUDE-4 (ITT-Population)			
Charakteristika	Ciltacel	DPd/PVd	Gesamt
Demografische Charakteristika			
Alter			
N	208	211	419
<65 Jahre n (%)	126 (60,6%)	131 (62,1%)	257 (61,3%)
65 – 75 Jahre n (%)	78 (37,5%)	76 (36,0%)	154 (36,8%)
>75 Jahre n (%)	4 (1,9%)	4 (1,9%)	8 (1,9%)
Jahre MW (SD)	59,7 (10,09)	60,4 (9,09)	60,1 (9,60)
Median	61,5	61,0	61,0
Spannweite	(27; 78)	(35; 80)	(27; 80)
Geschlecht			
N	208	211	419
Weiblich n (%)	92 (44,2%)	87 (41,2%)	179 (42,7%)
Männlich n (%)	116 (55,8%)	124 (58,8%)	240 (57,3%)
Herkunft			
N	208	211	419
Indianisch oder Einwohner Alaskas n (%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Asiatisch n (%)	16 (7,7%)	20 (9,5%)	36 (8,6%)
Schwarz oder afrikanisch amerikanisch n (%)	6 (2,9%)	7 (3,3%)	13 (3,1%)
Weiß n (%)	157 (75,5%)	157 (74,4%)	314 (74,9%)
Nicht berichtet n (%)	28 (13,5%)	26 (12,3%)	54 (12,9%)
Ethnizität			
N	208	211	419
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	18 (8,7%)	10 (4,7%)	28 (6,7%)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	152 (73,1%)	165 (78,2%)	317 (75,7%)
Nicht berichtet n (%)	38 (18,3%)	36 (17,1%)	74 (17,7%)
Region			
N	208	211	419
Europa n (%)	128 (61,5%)	129 (61,1%)	257 (61,3%)
Nordamerika n (%)	32 (15,4%)	32 (15,2%)	64 (15,3%)
Andere n (%)	48 (23,1%)	50 (23,7%)	98 (23,4%)
Gewicht			
N	208	211	419
Gewicht MW kg (SD)	78,45 (18,496)	76,64 (15,322)	77,54 (16,976)

CARTITUDE-4 (ITT-Population)			
Charakteristika	Ciltacel	DPd/PVd	Gesamt
Median kg	79,00	77,10	78,00
Spannweite kg	(40,4; 147,3)	(42,8; 118,1)	(40,4; 147,3)
Größe			
N	208	211	419
Größe MW cm (SD)	168,52 (10,431)	168,60 (10,095)	168,56 (10,251)
Median cm	168,00	168,00	168,00
Spannweite cm	(142,0; 193,0)	(143,0; 196,0)	(142,0; 196,0)
Körperoberfläche			
N	208	211	419
Körperoberfläche MW m ² (SD)	1,91 (0,259)	1,89 (0,225)	1,90 (0,242)
Median m ²	1,92	1,88	1,90
Spannweite m ²	(1,3; 2,5)	(1,3; 2,4)	(1,3; 2,5)
Baseline ECOG-PS^a			
N	208	211	419
0 n (%)	114 (54,8%)	121 (57,3%)	235 (56,1%)
1 n (%)	93 (44,7%)	89 (42,2%)	182 (43,4%)
2 n (%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Myelom-Typ (Immunfixation)			
N	208	211	419
IgG n (%)	113 (54,3%)	108 (51,2%)	221 (52,7%)
IgA n (%)	37 (17,8%)	37 (17,5%)	74 (17,7%)
IgM n (%)	0	1 (0,5%)	1 (0,2%)
IgD n (%)	2 (1,0%)	2 (0,9%)	4 (1,0%)
IgE n (%)	0	0	0
Leichtketten	47 (22,6%)	56 (26,5%)	103 (24,6%)
Kappa n (%)	25 (12,0%)	27 (12,8%)	52 (12,4%)
Lambda n (%)	22 (10,6%)	29 (13,7%)	51 (12,2%)
Biklonal n (%)	1 (0,5%)	2 (0,9%)	3 (0,7%)
Negative Immunfixation n (%)	8 (3,8%)	5 (2,4%)	13 (3,1%)
Typ der messbaren Erkrankung			
N	208	211	419
Nur Serum n (%)	107 (51,4%)	111 (52,6%)	218 (52,0%)
Serum und Urin n (%)	24 (11,5%)	23 (10,9%)	47 (11,2%)
Nur Urin n (%)	23 (11,1%)	28 (13,3%)	51 (12,2%)

CARTITUDE-4 (ITT-Population)			
Charakteristika	Ciltacel	DPd/PVd	Gesamt
Nur Serum FLC n (%)	52 (25,0%)	49 (23,2%)	101 (24,1%)
Nicht bestimmbar n (%)	2 (1,0%)	0	2 (0,5%)
<i>ISS-Stadium zu Baseline^b</i>			
N	208	211	419
I n (%)	136 (65,4%)	132 (62,6%)	268 (64,0%)
II n (%)	60 (28,8%)	65 (30,8%)	125 (29,8%)
III n (%)	12 (5,8%)	14 (6,6%)	26 (6,2%)
<i>Zeit seit Erstdiagnose Multiples Myelom bis Randomisierung</i>			
N	208	211	419
Jahre MW (SD)	3,94 (2,862)	4,27 (3,195)	4,11 (3,035)
Median Jahre	3,02	3,44	3,22
Spannweite Jahre	(0,3; 18,1)	(0,4; 22,1)	(0,3; 22,1)
<i>Anzahl lytischer Knochenläsionen</i>			
N	208	211	419
0 n (%)	41 (19,7%)	64 (30,3%)	105 (25,1%)
1-3 n (%)	46 (22,1%)	35 (16,6%)	81 (19,3%)
4-10 n (%)	33 (15,9%)	41 (19,4%)	74 (17,7%)
Mehr als 10 n (%)	88 (42,3%)	71 (33,6%)	159 (37,9%)
<i>Vorliegen von Weichteilplasmozytomen</i>			
N	208	211	419
Ja n (%)	44 (21,2%)	35 (16,6%)	79 (18,9%)
Nein n (%)	164 (78,8%)	176 (83,4%)	340 (81,1%)
<i>Vorliegen auswertbarer Knochenmarkbefunde</i>			
N	208	211	419
Ja n (%)	206 (99,0%)	208 (98,6%)	414 (98,8%)
Nein n (%)	2 (1,0%)	3 (1,4%)	5 (1,2%)
<i>Tumorlast</i>			
N	208	211	419
Niedrig n (%)	126 (60,6%)	129 (61,1%)	255 (60,9%)
Mittel n (%)	52 (25%)	52 (24,6%)	104 (24,8%)
Hoch n (%)	30 (14,4%)	30 (14,2%)	60 (14,3%)

CARTITUDE-4 (ITT-Population)			
Charakteristika	Ciltacel	DPd/PVd	Gesamt
Prozentualer Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (Biopsie/Aspirat) ^c			
N	206	208	414
≤30 n (%)	133 (64,6%)	121 (58,2%)	254 (61,4%)
>30-<60 n (%)	31 (15,0%)	44 (21,2%)	75 (18,1%)
≥60 n (%)	42 (20,4%)	43 (20,7%)	85 (20,5%)
Zytogenetisches Risiko			
N	207	210	417
Standardrisiko n (%)	69 (33,3%)	70 (33,3%)	139 (33,3%)
Hohes Risiko (mindestens 1 der 4 Marker abnormal) ^d n (%)	123 (59,4%)	132 (62,9%)	255 (61,2%)
del(17p) n (%)	49 (23,7%)	43 (20,5%)	92 (22,1%)
t(4;14) n (%)	30 (14,5%)	30 (14,3%)	60 (14,4%)
t(14;16) n (%)	3 (1,4%)	7 (3,3%)	10 (2,4%)
gain/amp(1q) n (%)	89 (43,0%)	107 (51,0%)	196 (47,0%)
Mindestens 2 der 4 Marker abnormal n (%)	43 (20,8%)	49 (23,3%)	92 (22,1%)
Ohne gain/amp(1q) n (%)	73 (35,3%)	69 (32,9%)	142 (34,1%)
Unbekannt n (%)	15 (7,2%)	8 (3,8%)	23 (5,5%)
Nierenfunktion			
N	208	211	419
<60 ml/min/1.73 m ² n (%)	27 (13%)	43 (20,4%)	70 (16,7%)
≥60 ml/min/1.73 m ² n (%)	181 (87%)	168 (79,6%)	349 (83,3%)
Leberfunktion			
N	208	211	419
Normal n (%)	184 (88,5%)	171 (81%)	355 (84,7%)
Beeinträchtigt (leichte und mittelschwere Leberfunktionsstörung) n (%)	24 (11,5%)	40 (19%)	64 (15,3%)
Therapiehistorie			
Therapiewahl des Studienarztes			
N	208	211	419
PVd n (%)	26 (12,5%)	28 (13,3%)	54 (12,9%)
DPd n (%)	182 (87,5%)	183 (86,7%)	365 (87,1%)
Anzahl vorheriger Therapien			
N	208	211	419
1 n (%)	68 (32,7%)	68 (32,2%)	136 (32,5%)
2 n (%)	83 (39,9%)	87 (41,2%)	170 (40,6%)

CARTITUDE-4 (ITT-Population)			
Charakteristika	Ciltacel	DPd/PVd	Gesamt
3 n (%)	57 (27,4%)	56 (26,5%)	113 (27,0%)
2-3 n (%)	140 (67,3%)	143 (67,8%)	283 (67,5%)
MW (SD)	1,9 (0,78)	1,9 (0,77)	1,9 (0,77)
Median	2,0	2,0	2,0
Spannweite	(1; 3)	(1; 3)	(1; 3)
<i>Vorthapien</i>			
N	208	211	419
Stammzelltransplantation n (%)	171 (82,2%)	185 (87,7%)	356 (85,0%)
Autolog n (%)	171 (82,2%)	185 (87,7%)	356 (85,0%)
1-mal n (%)	157 (75,5%)	173 (82,0%)	330 (78,8%)
2-mal n (%)	14 (6,7%)	12 (5,7%)	26 (6,2%)
Allogen n (%)	3 (1,4%)	1 (0,5%)	4 (1,0%)
Radiotherapie n (%)	59 (28,4%)	54 (25,6%)	113 (27,0%)
PI n (%)	208 (100,0%)	211 (100,0%)	419 (100,0%)
Bortezomib n (%)	203 (97,6%)	205 (97,2%)	408 (97,4%)
Carfilzomib n (%)	77 (37,0%)	66 (31,3%)	143 (34,1%)
Ixazomib n (%)	21 (10,1%)	21 (10,0%)	42 (10,0%)
IMiD n (%)	208 (100,0%)	211 (100,0%)	419 (100,0%)
Lenalidomid n (%)	208 (100,0%)	211 (100,0%)	419 (100,0%)
Pomalidomid n (%)	8 (3,8%)	10 (4,7%)	18 (4,3%)
Thalidomid n (%)	100 (48,1%)	82 (38,9%)	182 (43,4%)
PI und IMiD n (%)	208 (100,0%)	211 (100,0%)	419 (100,0%)
Bortezomib + Pomalidomid	5 (2,4%)	10 (4,7%)	15 (3,6%)
Kortikosteroide n (%)	206 (99,0%)	211 (100,0%)	417 (99,5%)
Dexamethason n (%)	205 (98,6%)	211 (100,0%)	416 (99,3%)
Prednison n (%)	12 (5,8%)	9 (4,3%)	21 (5,0%)
ALKY n (%)	185 (88,9%)	194 (91,9%)	379 (90,5%)
Anthrazykline n (%)	22 (10,6%)	13 (6,2%)	35 (8,4%)
CD38 n (%)	53 (25,5%)	55 (26,1%)	108 (25,8%)
Daratumumab n (%)	51 (24,5%)	54 (25,6%)	105 (25,1%)
Isatuximab n (%)	2 (1,0%)	2 (0,9%)	4 (1,0%)
Elotuzumab n (%)	1 (0,5%)	6 (2,8%)	7 (1,7%)
Bortezomib + Daratumumab	48 (23,1%)	50 (23,7%)	98 (23,4%)
PI + IMiD + ALKY n (%)	185 (88,9%)	194 (91,9%)	379 (90,5%)
PI + IMiD + CD38 n (%)	53 (25,5%)	55 (26,1%)	108 (25,8%)

CARTITUDE-4 (ITT-Population)			
Charakteristika	Ciltacel	DPd/PVd	Gesamt
PI + IMiD + CD38 + ALKY n (%)	46 (22,1%)	50 (23,7%)	96 (22,9%)
Penta-exponiert (mindestens 2 PI + mindestens 2 IMiD +1 CD38) n (%)	14 (6,7%)	10 (4,7%)	24 (5,7%)
Refraktärität gegenüber			
N	208	211	419
PI n (%)	103 (49,5%)	96 (45,5%)	199 (47,5%)
IMiD n (%)	208 (100%)	211 (100%)	419 (100%)
CD38 n (%)	50 (24,0%)	46 (21,8%)	96 (22,9%)
PI + IMiD n (%)	103 (49,5%)	96 (45,5%)	199 (47,5%)
PI + CD38 n (%)	30 (14,4%)	33 (15,6%)	63 (15,0%)
IMiD + CD38 n (%)	50 (24,0%)	46 (21,8%)	96 (22,9%)
PI + IMiD + CD38 n (%)	30 (14,4%)	33 (15,6%)	63 (15,0%)
Mindestens 2 PIs + mindestens 2 IMiDs +1 CD38 n (%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)	3 (0,7%)
Refraktärität in der letzten vorherigen Therapielinie n (%)	205 (98,6%)	208 (98,6%)	413 (98,6%)
Bortezomib n (%)	55 (26,4%)	48 (22,7%)	103 (24,6%)
Carfilzomib n (%)	51 (24,5%)	45 (21,3%)	96 (22,9%)
Ixazomib n (%)	15 (7,2%)	17 (8,1%)	32 (7,6%)
Lenalidomid n (%)	208 (100%)	211 (100%)	419 (100%)
Pomalidomid n (%)	8 (3,8%)	9 (4,3%)	17 (4,1%)
Thalidomid n (%)	17 (8,2%)	11 (5,2%)	28 (6,7%)
Daratumumab n (%)	48 (23,1%)	45 (21,3%)	93 (22,2%)
Isatuximab n (%)	2 (1,0%)	2 (0,9%)	4 (1,0%)
Elotuzumab n (%)	1 (0,5%)	6 (2,8%)	7 (1,7%)
<p>a: Der letzte nicht fehlende ECOG-PS zu oder vor Apherese/Zyklus 1 Tag 1 wird aufgeführt. Alle Studienteilnehmer erfüllten vor der Randomisierung das Einschlusskriterium eines ECOG-PS von 0 oder 1.</p> <p>b: Das ISS-Stadium wird auf Basis des Serum-β2-Mikroglobulins und Albumins bestimmt.</p> <p>c: Wenn sowohl Ergebnisse aus einer Knochenmarksbiopsie als auch aus einem Knochenmarksaspirat vorliegen, wird der Höchstwert berichtet.</p> <p>d: Abnormalitäten im zytogenetischen Risiko werden mittels eines zentralen Fluoreszenz-insitu-Hybridisierung (FISH) Tests oder eines lokalen FISH Tests und Karyotypisierung bestimmt, falls ein zentraler FISH Test nicht verfügbar ist.</p> <p>Abkürzungen: ALKY: alkylierender Wirkstoff; CD38: CD38-Antikörper; cm: Zentimeter; del(17p): 17p-Deletion; DPd: Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-insitu-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); gain/amp(1q): Gain/Amplifikation (1q); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMiD: Immunmodulator; ISS: Internationales Staging System; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; MW: Mittelwert; n: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe; N: Anzahl verfügbarer Patientendaten in der jeweiligen Gruppe;</p>			

CARTITUDE-4 (ITT-Population)			
Charakteristika	Ciltacel	DPd/PVd	Gesamt
PI: Proteaseom-Inhibitor; PVd: Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); t(4;14): Translokation t(4;14); t(14;16): Translokation t(14;16)			
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)			

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

Die Studie CARTITUDE-4 ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit von Ciltacel gegenüber einer Therapie unter Auswahl von Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd) bei Patienten mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktären Multiplen Myelom, die zuvor bereits 1-3 Vortherapien erhalten haben, darunter einen IMiD und einen PI.

Vor Beginn des Screenings legt der Studienarzt auf patientenindividueller Basis und unter Berücksichtigung der Vortherapie fest, ob der Patient DPd oder PVd als Überbrückungstherapie im Interventionsarm bzw. als Behandlung im Kontrollarm erhält. Anschließend werden die Studienteilnehmer nach erfolgreichem Screening in die beiden Studienarme randomisiert.

Die Randomisierung erfolgt mittels zufällig permutierter Blöcke in einem 1:1-Verhältnis und wird nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3) und der vom Studienarzt gewählten Therapie (DPd vs. PVd) stratifiziert. Die Randomisierungssequenz wird durch eine Computer-generierte Randomisierungsliste erstellt. Hierzu wird das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt und somit eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

In die Studie CARTITUDE 4 wurden erwachsene Patienten mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktärem Multiplen Myelom gemäß IMWG-Kriterien eingeschlossen, die zuvor bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben, darunter einen PI und einen IMiD. Insgesamt wurden 419 Studienteilnehmer in die Studie randomisiert, davon 208 in den Ciltacel-Arm und 211 Studienteilnehmer in den DPd/PVd-Arm.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Studienbeginn in der Studie CARTITUDE 4 zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen und weisen für Patienten im Anwendungsgebiet typische Merkmale auf (vergl. Tabelle 4-14).

Die Studienteilnehmer des Ciltacel-Armes bzw. des DPd/PVd-Armes sind im Median 61,5 Jahre bzw. 61,0 Jahre alt. Sie sind zu ca. 44,2% bzw. 41,2% männlich. Die Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung beträgt im Median 3,94 Jahre bzw. 4,27 Jahre. Die Anzahl behandelter Patienten mit PVd und DPd nach der Wahl des Studienarztes sind beide Arme ausgeglichen. Im Ciltacel-Arm weisen 54,8% der Studienteilnehmer einen ECOG-PS von 0 und 44,7 % einen ECOG-PS von 1 auf, während sich im DPd/PVd-Arm 57,3% der Studienteilnehmer auf einen ECOG-PS von 0 und 42,2% auf einen ECOG-PS von 1 verteilen. Für lediglich einen Studienteilnehmer pro Studienarm (jeweils 0,5%) lag ein ECOG-PS von 2 vor, wobei diese vor Randomisierung das Einschlusskriterium eines ECOG-PS von 0 oder 1 erfüllten. Hinsichtlich der Krankheitsschwere bei Studienbeginn gemäß International Staging System (ISS) sind die beiden Behandlungsarme ausgewogen. Im Ciltacel-Arm liegt zu ca. 65% ein ISS-Stadium I vor, im DPd/PVd-Arm zu ca. 63%. Im Ciltacel-Arm liegt zu ca. 29% ein ISS-Stadium II und im DPd/PVd-Arm zu ca. 31%. Ein ISS-Stadium III haben ca. 6% bzw. 7% Studienteilnehmer im Ciltacel- bzw. DPd/PVd-Arm.

Bezüglich anderer Myelom-spezifischer Parameter wie Myelom-Typ, messbare Erkrankung, Anzahl lytischer Knochenläsionen, Vorliegen von Weichteilplasmazytomen, Vorliegen auswertbarer Knochenmarksbefunde, Tumorlast, prozentualer Anteil Plasmazellen, Zytogenetisches Risikoprofil sowie Nieren- und Leberfunktion sind die Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen zu Baseline weitgehend ausgeglichen.

Die Anzahl und Art der Vortherapien sind sowohl im Ciltacel-Arm als auch im PVd/DPd Arm vergleichbar. Im Median hatten die Studienteilnehmer in beiden Behandlungsgruppen 2 Vortherapien. Alle Studienteilnehmer sind PI- und IMiD-vorbehandelt. Eine SCT erhielten 87,9 % im Ciltacel-Arm und 89,8 % im Kontrollarm. Auch hinsichtlich der Refraktärität sind beide Behandlungsgruppen ausgeglichen.

Insgesamt kann die Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen der Studie CARTITUDE 4 als sehr ausgewogen eingestuft werden.

4.3.1.2.1.3 Intervention

In der Studie CARTITUDE 4 erfolgt die Gabe der Intervention im Ciltacel-Arm entsprechend der im Folgenden dargestellten Verabreichung:

Apherese

Im Interventionsarm werden die Studienteilnehmer innerhalb von 3 bis 6 Tagen nach Randomisierung einer Apherese unterzogen, um mononukleare periphere Blutzellen (Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC) zu gewinnen. Während aus den hieraus isolierten und gentechnisch modifizierten T-Zellen Ciltacel hergestellt wird, erhalten die Studienteilnehmer mindestens einen Zyklus lang eine Überbrückungstherapie mit DPd oder PVd, die spätestens 7 Tage nach Randomisierung beginnt. Die Wahl der Überbrückungstherapie wird vom Studienarzt vor dem Screening getroffen und hängt davon ab, mit welchen Anti-Myelomtherapien der Studienteilnehmer zuvor behandelt wurde.

Überbrückungstherapie mit DPd

Die Überbrückungstherapie mit DPd erfolgt in einem Zyklus von 28 Tagen. Hierbei wird Daratumumab in einer Dosierung von 1800 mg s.c. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. Die Gabe von Pomalidomid erfolgt in einer Dosis von 4 mg p.o. an den Tagen 1 bis 21. Unter Studienteilnehmern ≤ 75 Jahren wird Dexamethason vor der Injektion mit Daratumumab mit einer Dosierung von 40 mg p.o. oder i.v. an den Tagen 1, 2, 8, 15 und 22 verabreicht. Alternativ kann die Dosis auf 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 aufgeteilt werden. In diesem Fall wird die zweite Dosis (20 mg p.o.) jeweils vom Studienteilnehmer am Tag nach der Injektion mit Daratumumab selbst verabreicht. Studienteilnehmer >75 Jahren erhalten Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg p.o. oder i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Ab dem zweiten Zyklus kann die Dosis für diese Studienteilnehmer zur besseren Verträglichkeit auf 2 konsekutive Tage aufgeteilt werden. Zusätzliche Zyklen der Überbrückungstherapie können je nach klinischem Zustand des Studienteilnehmers und der Verfügbarkeit von Ciltacel in Betracht gezogen werden.

Überbrückungstherapie mit PVd

Die Überbrückungstherapie mit PVd erfolgt in einem Zyklus von 21 Tagen. Hierbei wird Pomalidomid in einer Dosierung von 4 mg p.o. an den Tagen 1 bis 14 und Bortezomib mit einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht. Die Gabe von Dexamethason erfolgt für Studienteilnehmer ≤ 75 Jahre mit 20 mg p.o. und für Studienteilnehmer >75 Jahre mit 10 mg p.o. an den Tagen, an denen Bortezomib verabreicht wird und dem jeweils darauffolgenden Tag (Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12). Zusätzliche Zyklen der Überbrückungstherapie können je nach klinischem Zustand des Studienteilnehmers und der Verfügbarkeit von Ciltacel in Betracht gezogen werden.

Konditionierungstherapie

Nach Produktfreigabe von Ciltacel erhalten die Studienteilnehmer zur Lymphozytendepletion eine Konditionierungstherapie mit Cyclophosphamid in einer Dosierung von 300 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i.v. und Fludarabin in einer Dosierung von 30 mg/m² KOF i.v. täglich über 3 Tage. Für Studienteilnehmer mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)_b von 30 bis 70 ml/min/1,73 m² sollte die Fludarabin Dosis auf 24 mg/m² KOF reduziert werden.

Einmalige Infusion mit Ciltacel

5 bis 7 Tage nach Beginn der Konditionierungstherapie erfolgt die einmalige Infusion mit Ciltacel mit einer Dosierung von 0,75 x 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg.

Folgetherapien

Studienteilnehmer erhalten nach bestätigter Krankheitsprogression eine Folgetherapie. Für Studienteilnehmer mit einer bestätigten Krankheitsprogression werden Informationen zu Folgetherapien, über das Ansprechen auf Folgetherapien und über Krankheitsprogression unter der Folgetherapie aufgezeichnet.

Von der CARTITUDE 4 Studienpopulation erhielten im Ciltacel-Arm 31,3% (65/208) eine Folgetherapie. Somit erhielten 95,6% der Studienteilnehmer mit bestätigter Krankheitsprogression (N= 68) im Ciltacel-Arm eine Folgetherapie.

Von den 65 Studienteilnehmern mit Folgetherapie im Ciltacel-Arm erlitten 21 Studienteilnehmer einen Progress unter der Überbrückungstherapie. Da sich die entsprechenden patientenindividuellen Apheresate bereits in der Herstellung von Ciltacel befanden, wurde diesen Studienteilnehmern Ciltacel als Folgetherapie bereitgestellt. In der Folge erhielten 20 Studienteilnehmern im Ciltacel-Arm Ciltacel und die entsprechende vorherige Konditionierung mit Cyclophosphamid und Fludarabin als Folgetherapie. Potenzielle Ursachen für diese frühen Progressionsereignisse im Ciltacel-Arm werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 näher erläutert.

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapien

In der Studie CARTITUDE-4 erfolgt die Wahl der Intervention im Kontrollarm patientenindividuell durch den Prüfarzt unter Auswahl von DPd bzw. PVd.

Umsetzung der patientenindividuellen Therapie

Der G-BA legt in der vorliegenden Indikation erwachsener Patienten mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktärem Multiplem Myelom eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der in Abschnitt 4.2.1 aufgeführten Wirkstoffe als zVT fest (20). Gemäß den Ausführungen des G-BA soll eine patientenindividuelle Auswahl der Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und

Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien erfolgen (20).

In Tabelle 4-15 befindet sich für die Studienteilnehmer des Kontrollarms eine Auswertung der Vortherapien insbesondere bezüglich des Einsatzes der Wirkstoffe der Vergleichstherapien DPd bzw. PVD. Die Mehrheit der Studienteilnehmer des Kontrollarms hat bereits mehr als eine Vortherapie erhalten, 41,2% haben 2 Vortherapien erhalten und 26,5% haben 3 Vortherapien erhalten.

Unter Berücksichtigung aller vorherigen Therapielinien haben von den 183 Studienteilnehmern, die DPd im Kontrollarm erhalten haben, 147 (80,3%) Studienteilnehmer weder Daratumumab noch Pomalidomid in einer der Vortherapien erhalten. Von den 28 Studienteilnehmern, die PVD im Kontrollarm erhalten haben, haben 3 (10,7%) Studienteilnehmer weder Pomalidomid noch Bortezomib in einer der Vortherapien erhalten. Insgesamt erhielten somit 71,1% der Studienteilnehmer des Kontrollarms erstmalig die jeweiligen Wirkstoffe der Vergleichstherapie in der Studie CARTITUDE-4.

Gemäß dem aktuellen klinischen Versorgungsstandard gilt für bereits eingesetzte Wirkstoffe bei Erreichen eines Ansprechens \geq PR für mindestens 12 Monate ein wiederholtes Therapieansprechen bei einer Behandlung analog der vorherigen Therapielinie als wahrscheinlich und somit eine Reexposition als mögliche Therapieoption (9, 26). In der Studie CARTITUDE-4 erhielten 61 (28,9%) Studienteilnehmer des Kontrollarms zum wiederholten Mal einen oder beide Wirkstoffe der Vergleichstherapie (Daratumumab und/oder Pomalidomid $n=36$ bzw. Pomalidomid und/oder Bortezomib $n=25$). Hierbei handelt es sich vorwiegend bei Studienteilnehmern, die DPd im Kontrollarm erhalten haben, um die wiederholte Gabe von Daratumumab ($n/N=27/36$, 75%) bzw. bei Studienteilnehmern, die PVD im Kontrollarm erhalten haben, um die wiederholte Gabe von Bortezomib ($n/N=24/25$, 96%). Von den 61 (28,9%) Studienteilnehmern des Kontrollarms, die zum wiederholten Mal einen oder beide Wirkstoffe der Vergleichstherapie erhielten, hatten 50 (82,0%) Studienteilnehmer auf die entsprechende vorherige Therapielinie mit Daratumumab und/oder Pomalidomid bzw. Pomalidomid und/oder Bortezomib ein mindestens partielles Ansprechen. Die Dauer dieser entsprechenden vorherigen Therapielinien, die in engem Zusammenhang mit der Dauer des Ansprechens stehen, betrug im Median 11,8 Monate (DPd: 11,9 Monate; PVD: 11,0 Monate).

Tabelle 4-15: Vortherapien im DPd/PVd-Arm mit Wirkstoffen der Vergleichstherapie der Studie CARTITUDE-4

CARTITUDE-4 Kontrollarm (N=211)			
	DPd	PVd	Total
Therapiewahl des Studienarztes n (%)	183 (86,7%)	28 (13,3%)	211 (100%)
Anzahl Vortherapien			
1 Vortherapie n (%) ^a	67 (36,6%)	1 (3,6%)	68 (32,2%)
2 Vortherapien n (%) ^a	74 (40,4%)	13 (46,4%)	87 (41,2%)
3 Vortherapien n (%) ^a	42 (23,0%)	14 (50%)	56 (26,5%)
Refraktär gegenüber			
IMiD ^a	183 (100%)	28 (100%)	211 (100%)
PI ^a	80 (43,7%)	16 (57,1%)	96 (45,5%)
Anti-CD38 ^a	21 (11,5%)	25 (89,3%)	46 (21,8%)
Vortherapie mit einem oder mehreren Wirkstoffen der Vergleichstherapie ^b			
Nein n (%) ^a	147 (80,3%)	3 (10,7%)	150 (71,1%)
Ja n (%) ^a	36 (19,7%)	25 (89,3%)	61 (28,9%)
Daratumumab n (%) ^c	27 (75,0%)	- ^e	27 (44,3%)
Pomalidomid n (%) ^c	8 (22,2%)	0 (0,0%)	8 (13,1%)
Daratumumab und Pomalidomid n (%) ^c	1 (2,8%)	- ^e	1 (1,6%)
Bortezomib n (%) ^c	- ^e	24 (96,0%)	24 (39,3%)
Pomalidomid und Bortezomib n (%) ^c	- ^e	1 (4,0%)	1 (1,6%)
Ansprechen \geq PR ^{c, d} n (%) ^c	25 (69,4%)	25 (100%)	50 (82,0%)
Mediane Dauer der Vortherapie in Monaten ^{d, f}	11,9	11,0	11,8
a: Prozentangaben sind mit der Anzahl der Studienteilnehmer im Kontrollarm die DPd (n=183) bzw. PVd (n=28) erhalten haben als Nenner berechnet.			
b: Für Studienteilnehmer, die DPd im Kontrollarm erhalten haben, werden die Anteile von Studienteilnehmer dargestellt, die bereits Daratumumab und/oder Pomalidomid in mindestens einer Vortherapie erhalten haben.			

CARTITUDE-4 Kontrollarm (N=211)			
	DPd	PVd	Total
<p>Für Studienteilnehmer, die PVd im Kontrollarm erhalten haben, werden die Anteile von Studienteilnehmern dargestellt, die bereits Pomalidomid und/oder Bortezomib in mindestens einer Vortherapie erhalten haben.</p> <p>c: Prozentangaben sind mit der Anzahl der Studienteilnehmern im Kontrollarm die bereits Daratumumab und/oder Pomalidomid (n=36) bzw. Pomalidomid und/oder Bortezomib (n=25) in mindestens einer Vortherapie erhalten haben als Nenner berechnet.</p> <p>d: Sofern Studienteilnehmer in mehr als einer Vortherapie einen der Wirkstoffe erhalten haben, wird die Vortherapie mit dem besten Ansprechen für die Auswertung herangezogen.</p> <p>e: Es erfolgt keine Angabe. Die Angaben bezüglich der Vortherapien erfolgen für Studienteilnehmer die DPd im Kontrollarm erhalten haben, ausschließlich für Daratumumab und Pomalidomid. Die Angaben bezüglich der Vortherapien erfolgen für Studienteilnehmer die PVd im Kontrollarm erhalten haben, ausschließlich für Pomalidomid und Bortezomib.</p> <p>f: Die Mediane Dauer der Vortherapie wurde für Studienteilnehmer mit einem Ansprechen \geq PR berechnet.</p> <p>Abkürzungen: anti-CD38: CD38-Antikörper; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; IMiD: Immunmodulator; N/A: not available (nicht verfügbar); PI: Proteasom-inhibitor; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>			

Gemäß S3-Leitlinie sollen bei der Wahl der in der Rezidivtherapie eingesetzten Substanzen krankheits-, patienten- und therapiespezifische Faktoren berücksichtigt werden (9). Als krankheitsspezifische Faktoren werden z. B. der Myelom-Typ, die Zytogenetik, die Zeit bis zur Progression der Erkrankung (≥ 12 Monate bzw. < 12 Monate), die Nierenfunktion, Nachweis von Plasmazellen im peripheren Blut ($> 5\%$), der Infiltrationsgrad des Knochenmarks, die Hämoglobin-Konzentration, der Ausdehnungsgrad der ossären Manifestationen, das Vorliegen extramedullärer Manifestationen und höhere ISS- bzw. R-ISS-Stadien ([Revidiertes] Internationales Staging System) genannt. Als patientenspezifische Faktoren werden unter anderem die Komorbiditäten, der Performancestatus bzw. das biologische Alter, der Therapiewunsch, die soziale Situation und die Entfernung des Wohnorts des Studienteilnehmers zum nächstgelegenen geeigneten Behandlungsort benannt. Als therapiespezifische Faktoren werden das Ansprechen und die Verträglichkeit auf die vorangegangenen Myelomtherapie als wichtige Faktoren aufgeführt. Dies führt zu einer komplexen multifaktoriellen und patientenindividuellen Entscheidung. Die Therapieentscheidung wird nicht für jeden Studienteilnehmer anhand der gleichen Faktoren sowie eindeutiger Schwellenwerte entschieden. Bei einer patientenindividuellen Entscheidung können unterschiedliche Faktoren je Patient von unterschiedlicher gewichteter Bedeutung vorliegen, die vom behandelnden Arzt berücksichtigt werden. Aus Sicht von J&J ist die Umsetzung der patientenindividuellen Therapieentscheidung in der Studie CARTITUDE-4 adäquat über den behandelnden Arzt sichergestellt. Auf Basis der *Vortherapien* sowie dem *Ansprechen* und der *Dauer des Ansprechens auf die Vortherapien* ergeben sich keine Hinweise, die die im Kontrollarm der Studie CARTITUDE-4 getroffene Therapieentscheidung des Prüfarztes infrage stellen.

Therapie mit DPd

In der Studie CARTITUDE-4 erfolgt die Gabe der Intervention im DPd/PVd-Arm entsprechend der im Folgenden dargestellten Verabreichung:

Die Therapie mit DPd erfolgt in einem Zyklus von 28 Tagen. In den ersten beiden Zyklen wird Daratumumab in einer Dosierung von 1800 mg s.c. an den Tagen 1, 8, 15 und 22, in den Zyklen 3 bis 6 an den Tagen 1 und 15 und ab Zyklus 7 an Tag 1 verabreicht. Die Gabe von Pomalidomid erfolgt in einer Dosis von 4 mg p.o. an den Tagen 1 bis 21. An Tagen, an denen der Studienteilnehmer Daratumumab erhält, muss 1-3 Stunden vor der Injektion Dexamethason verabreicht werden. Unter Studienteilnehmern ≤ 75 Jahren wird Dexamethason mit einer Dosierung von 40 mg p.o. oder i.v. in den ersten beiden Zyklen an den Tagen 1, 2, 8, 15 und 22 verabreicht. Alternativ kann die Dosis auf 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 aufgeteilt werden. In diesem Fall wird die zweite Dosis (20 mg p.o.) jeweils vom Studienteilnehmer am Tag nach der Injektion mit Daratumumab selbst verabreicht. Studienteilnehmer >75 Jahre erhalten Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg p.o. oder i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Ab dem zweiten Zyklus kann die Dosis für diese Studienteilnehmer zur besseren Verträglichkeit auf 2 konsekutive Tage aufgeteilt werden. Ab Zyklus 3 erfolgt die Gabe von Dexamethason für alle Studienteilnehmer auf wöchentlicher Basis, wobei auch hier die Dosis auf 2 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden kann.

Therapie mit PVd

Die Therapie mit PVd erfolgt in einem Zyklus von 21 Tagen. Hierbei wird Pomalidomid in einer Dosierung von 4 mg p.o. an den Tagen 1 bis 14 und Bortezomib mit einer Dosierung von 1,3 mg/m² s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 (Zyklus 1-8) bzw. an den Tagen 1 und 8 (ab Zyklus 9) verabreicht. Die Gabe von Dexamethason erfolgt für Studienteilnehmer ≤ 75 Jahre mit 20 mg p.o. und für Studienteilnehmer >75 Jahre mit 10 mg p.o. an den Tagen, an denen Bortezomib verabreicht wird und dem jeweils darauffolgenden Tag (Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 in Zyklus 1-8 bzw. Tag 1, 2, 8 und 9 ab Zyklus 9).

Folgetherapien

Studienteilnehmer erhalten nach bestätigter Krankheitsprogression eine Folgetherapie. Für Studienteilnehmer mit einer bestätigten Krankheitsprogression werden Informationen zu Folgetherapien, über das Ansprechen auf Folgetherapien und über Krankheitsprogression unter der Folgetherapie aufgezeichnet. Die folgenden Angaben beziehen sich jeweils auf die Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben und bilden die in jeglichen folgenden Linien verwendeten Wirkstoffe ab. Es handelt sich dabei um die eingesetzten Einzelkomponenten, die als Teil einer Kombinationstherapie eingesetzt sein können.

Von der CARTITUDE 4 Studienpopulation erhielten im DPd/PVd-Arm 69,2% (146/211) mindestens eine Folgetherapie. Es erhielten 99,3% der Studienteilnehmer mit bestätigter Krankheitsprogression (N= 147) im DPd/PVd-Arm eine Folgetherapie.

Mit 66 Studienteilnehmern erhielten 45,2% der Studienteilnehmer mit Folgetherapie im Kontrollarm eine gegen BCMA gerichtete Folgetherapie. Hiervon erhielt wiederum ca. die Hälfte der Studienteilnehmer mit Teclistamab oder Elranatamab einen bispezifischen Antikörper, 28,8% Belantamab Mafodotin und 12,1% bzw. 16,7% eine CAR-T-Zelltherapie mit Ciltacel bzw. Idecabtagene vicleucel (Idecel). Darüber hinaus erhielten ca. 12% der Studienteilnehmer mit Folgetherapie eine anderweitige CAR-T-Zelltherapie, ca. 19% Talquetamab und ca. 10% Selinexor. Weitere leitlinienkonforme Folgetherapien wie beispielsweise Carfilzomib wurde ebenfalls bei der Hälfte der Studienteilnehmer mit Folgetherapie im Kontrollarm eingesetzt. CD38-Antikörper wurden mit Daratumumab bei 10,3% der Studienteilnehmer und Isatuximab bei 1,4% der Studienteilnehmern eingesetzt.

4.3.1.2.1.5 Dauer der Studien

Die Studie CARTITUDE-4 umfasst eine Screening-Phase, eine Behandlungsphase und eine Follow-Up Phase.

Das Screening der Studienteilnehmer erfolgt innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. Die Behandlungsphase beginnt im Interventionsarm mit der Apherese und endet mit der Infusion von Ciltacel. Im Kontrollarm erstreckt sie sich in Form von 28- bzw. 21-Tage-Zyklen (DPd bzw. PVd) von Zyklus 1 Tag 1 bis zu einer Krankheitsprogression, einer unannehmbaren Toxizität, dem Tod, dem Rücknahme der Einwilligungserklärung oder dem Studienende.

Die Follow-Up Phase des Ciltacel-Arms umfasst eine Post-Infusionsphase und eine Post-Behandlungsphase. Die Post-Infusionsphase beginnt nach Verabreichung der Infusion mit Ciltacel an Tag 1 und endet an Tag 112. Während dieser Phase werden die Studienteilnehmer engmaschig zur Sicherheits- und Krankheitsbewertung beobachtet. Die Studienteilnehmer werden instruiert, während der ersten 28 Tage nach Infusion ihre Temperatur mindestens zweimal täglich zu messen und bei jeglichem Fieber sofort den Studienarzt zu informieren, um eine Überwachung hinsichtlich eines CRS einzuleiten. Nach Ermessen des Studienarzt und der Bereitschaft des Studienteilnehmers werden die Studienteilnehmer zur Überwachung ab dem Tag der Infusion (Tag 1) bis Tag 14 nach der Infusion mit Ciltacel stationär aufgenommen oder erhalten die Infusion mit Ciltacel ambulant in unmittelbarer Nähe (innerhalb von 30 Minuten) zu einem Krankenhaus, werden zunächst ambulant überwacht und anschließend von Tag 5 bis Tag 14 nach der Infusion mit Ciltacel stationär aufgenommen. Sofern kein CRS, keine Neurotoxizität oder andere klinisch bedeutsame Ereignisse auftreten, kann der Patient potenziell bereits an Tag 10 entlassen werden. Die Studienteilnehmer werden dazu aufgefordert, sich stets nach Entlassung aus dem Krankenhaus noch eine Woche lang oder bis Tag 21, je nachdem, was früher stattfindet, in einem Umkreis von einer Stunde zum Krankenhaus und in Begleitung eines kompetenten Erwachsenen aufzuhalten.

Im Interventionsarm ist die Post-Behandlungsphase definiert als der Zeitraum ab Tag 112 nach Infusion mit Ciltacel bis zum Studienende und beinhaltet alle 28 Tage eine Sicherheits- und Krankheitsbewertung. In dieser Phase wird die Wirksamkeit von Ciltacel bei den Studienteilnehmern bis zur bestätigten Krankheitsprogression, zum Tod oder zur Rücknahme der Einwilligungserklärung beobachtet. Im Kontrollarm umfasst die Post-Behandlungsphase des Follow-Ups die Beobachtung aller Studienteilnehmer, die die Behandlung aus anderen Gründen als einer dokumentierten Krankheitsprogression, dem Tod oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung abgebrochen haben. Für diese Studienteilnehmer wird weiterhin alle 28 Tage eine Beurteilung des Ansprechens vorgenommen. Beginnt ein Patient bereits vor Krankheitsprogression eine neue Anti-Myelomtherapie, so werden die Krankheitsevaluationen bis zur dokumentierten Krankheitsprogression fortgeführt. In beiden Studienarmen werden die Studienteilnehmer nach Krankheitsprogression alle 16 Wochen auf ihren Überlebensstatus (Survival Follow-Up), nachfolgende Anti-Myelomtherapien sowie ihr Ansprechen hierauf, einschließlich des Datums der folgenden Krankheitsprogression, und Sekundärmalignome nachbeobachtet.

Die geplante Studiendauer erstreckt sich bis zum Ende des Langzeit-Follow-Ups zum Gesamtüberleben. Dieses wird fortgeführt bis ungefähr 250 Todesfälle eingetreten sind. Die Aufsetzung der Studie erfolgte mit der Intention, eine 80% Power zu erhalten, um mit einem Log-Rank-Test (zweiseitig, $\alpha=0,05$) eine Risikoreduktion von 30% für das Gesamtüberleben der Studienteilnehmer unter einer Behandlung mit Ciltacel nachzuweisen (HR: 0,70; Ciltacel vs. DPd/PVd). Allen Patienten, die im Rahmen der Studie CARTITUDE-4 erhalten haben, wird die Teilnahme an einer Langzeit-Follow-Up Studie angeboten, in der die Studienteilnehmer 15 Jahre lang mindestens einmal jährlich beobachtet werden.

Die medianen Nachbeobachtungsdauern in der Studie CARTITUDE-4 je Endpunkt zum 2. Datenschnitt sind in Tabelle 4-16 angegeben.

Tabelle 4-16: Mediane Nachbeobachtungsdauer in Monaten je Endpunkt in der Studie CARTITUDE-4

Endpunkt	Ciltacel	DPd/PVd	Gesamt
Gesamtüberleben	33,74	33,54	33,64
EQ-5D VAS	23,43	8,58	13,18
EORTC QLQ-C30	23,46	8,53	15,23
MySIm-Q	23,43	8,58	13,18
PGIS	23,46	8,53	15,23
PRO-CTCAE	23,43	8,54	13,18
Verträglichkeit	32,15	30,64	31,26

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; DPd: Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason; MySIm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PVd: Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Für das progressionsfreie Überleben sind zwei Analysen präspezifiziert. Der primäre Datenschnitt vom 01.11.2022 stellt die im Studienprotokoll präspezifizierte Interimsanalyse zum PFS dar, die zunächst nach Eintritt von 165 PFS-Ereignissen geplant war. Auf Aufforderung der FDA hin wurde die Anzahl der hierfür erforderlichen PFS-Ereignisse mit Amendment 4 des Studienprotokolls auf 188 Ereignisse geändert und die Interimsanalyse zum PFS schließlich nach 187 Ereignissen durchgeführt (1. Datenschnitt). Der im vorliegenden Dossier präsentierte Datenschnitt vom 01.05.2024 stellt die im Studienprotokoll präspezifizierte Finale PFS-Analyse dar, die zum Eintritt von 250 PFS-Ereignisse geplant und nach Eintreten von 242 PFS-Ereignissen durchgeführt wurde (2. Datenschnitt).

Für das Gesamtüberleben sind vier Analysen präspezifiziert. Die erste und zweite Interimsanalyse wird jeweils zum gleichen Zeitpunkt wie die Interims- und Finale Analyse zum PFS durchgeführt. Darüber hinaus ist eine dritte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben geplant, wenn ungefähr 200 Todesfälle eingetreten sind. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben findet zum Studienende statt, d. h. nachdem etwa 250 Todesfälle aufgetreten sind.

Neben dem primären Datenschnitt vom 01.11.2022 liegt ein von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA geforderter Datenschnitt vor. Bei dem von der FDA geforderten Datenschnitt vom 17.04.2023 handelt es sich um ein 120-Tage-Sicherheitsupdate. Darüber hinaus wurden von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben (Clinical Cut-Off Date 13.12.2023) gefordert.

J&J legt der Nutzenbewertung den 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben (entspricht gleichzeitig der Finalen PFS-Analyse) vom 01.05.2024 zugrunde, da diese der späteste a priori geplante oder von einer Zulassungsbehörde geforderte und vollständige Datenschnitt ist (80). Im Folgenden wird für den herangezogenen Datenschnitt die Bezeichnung „2. Datenschnitt“ verwendet.

4.3.1.2.1.7 Endpunkte

In der Studie CARTITUDE-4 ist als primärer Endpunkt das PFS definiert. Daneben wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben, welche im vorliegenden Dossier dargestellt werden.

Eine Übersicht über die in der Studie CARTITUDE-4 erhobenen und im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Die Beschreibung der Operationalisierung sowie die Einordnung der Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.2.

4.3.1.2.1.8 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie CARTITUDE-4 wird in 88 Studienzentren in 16 Ländern durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren (Angabe der Studienzentren in Klammern) in Australien (6), Belgien (4), Dänemark (1), Deutschland (6), Frankreich (7), Griechenland (1), Israel (3), Italien (5), Japan (8), Niederlande (4), Polen (4), Schweden (3), Spanien (7), Südkorea (3), im Vereinigten Königreich (UK) (7) und in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) (19). In 81 der insgesamt 88 Studienzentren wurden Studienteilnehmer rekrutiert.

Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten, nämlich ca. 61% (Ciltacel: n=128, DPd/PVd: n=129), stammt aus Europa. Den demografischen Charakteristika ist weiterhin zu entnehmen, dass ca. 75% der Studienteilnehmer kaukasischer Herkunft sind. Darüber hinaus liegen 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.

Die Studienpopulation der Studie CARTITUDE-4 umfasst grundsätzlich Studienteilnehmer ab der zweiten Therapielinie. Die Vortherapien der eingeschlossenen Studienteilnehmer entsprechen bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation regelhaft den in der deutschen Versorgungsrealität zu beobachtenden Therapiepfaden.

Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, in dieser Hinsicht grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CARTITUDE-4	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste durch ein IWRS, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Auf diese Weise kann eine adäquate Randomisierungssequenz gewährleistet und eine verdeckte Gruppenzuteilung sichergestellt werden.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet, da eine Verblindung bei der Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie nicht aufrechterhalten werden kann. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt 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 keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar

dargestellt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie CARTITUDE-4 ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie ist damit geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität								Lebensqualität		Sicherheit	
	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	MRD-Negativitätsrate	Ansprechen	EQ-5D-5L VAS	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	MySIm-Q Total Symptom Score	PGIS	EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen	MySIm-Q Total Impact Score	UE	PRO-CTCAE
CARTITUDE-4	j a	j a	j a	j a	j a	j a	j a	j a	j a	j a	ja	ja	ja

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); MySIm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: patientenberichtete Endpunkte der Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1). 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 – 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 4-19: Operationalisierung von Mortalität - *Gesamtüberleben*

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes des Studienteilnehmers. Für Studienteilnehmer, die gestorben sind, nachdem sie ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen haben, wird der berichtete Todeszeitpunkt als OS-Ereignis gewertet.</p> <p><i>Auswertungen:</i></p> <p>Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung erfolgt als Fußnote in den Ergebnistabellen.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation. In der Sensitivitätsanalyse wird die in 4.2.5.4 beschriebene Teilpopulation von Studienteilnehmern ausgewertet.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert. Studienteilnehmer, die am Stichtag der Analyse noch leben oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, werden zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert. Der letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank Erhebungen dokumentiert werden.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall survival).	

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterhebe	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CARTITUDE-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes kann als ein objektives Kriterium frei von Subjektivität beurteilt werden. Aus diesem Grund spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber für das *Gesamtüberleben* nur eine untergeordnete Rolle.

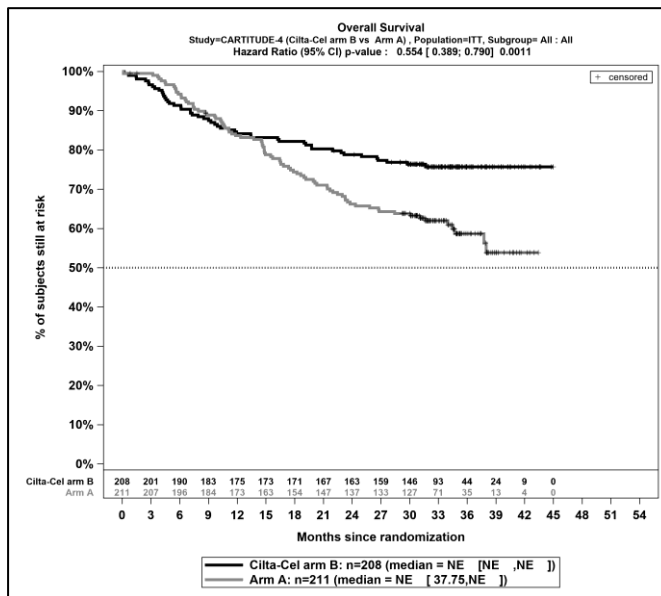
Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d	Wilcoxon p-Wert ^e
CARTITUDE-4	Ciltacel	50/208 (24,0%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,39; 0,79] p=0,0011	0,0009	0,0051
	DPd/PVd	83/211 (39,3%)	NA [37,75; NA]			
Sensitivitätsanalyse						
CARTITUDE-4 ^f	Ciltacel	48/205 (23,4%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,37; 0,77] p=0,0008	0,0006	0,0033
	DPd/PVd	80/205 (39,0%)	NA [37,75; NA]			
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der 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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). e: p-Wert berechnet mittels Wilcoxon-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). f: Die Auswertung erfolgt für die Sensitivitätsanalyse (siehe 4.2.5.4) innerhalb der ITT-Population.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>						

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (24,0%) und im Kontrollarm 83 Ereignisse (39,3%). 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=0,55 [0,39; 0,79]; p=0,0011). Auch bei Betrachtung der p-Werte des Log-rank-Tests sowie des Wilcoxon-Tests, der frühe Ereignisse stärker gewichtet, zeigen sich signifikante Unterschiede (p=0,0009 bzw. p=0,0051) (81).

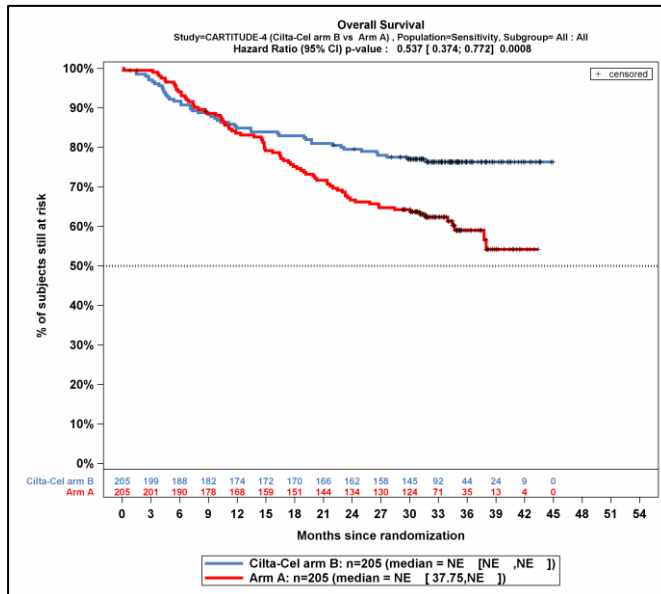


Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für *Gesamtüberleben*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Sensitivitätsanalyse

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich in der Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.4) bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (23,4%) und im Kontrollarm 80 Ereignisse (39,0%). 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=0,54 [0,37; 0,77]; p=0,0008). Auch bei Betrachtung der p-Werte des Log-rank-Tests sowie des Wilcoxon-Tests, der frühe Ereignisse stärker gewichtet, zeigen sich signifikante Unterschiede (p=0,0006 bzw. p=0,0033) (81).



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für *Gesamtüberleben*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse

Die Kaplan-Meier Kurven zum *Gesamtüberleben* zeigen, dass sich der Überlebensvorteil unter Ciltacel im Studienverlauf manifestiert. Innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung treten im Behandlungsarm 7 Todesfälle (3,4%) und im Kontrollarm 1 Todesfall (0,5%) auf. Von den 7 Studienteilnehmer im Behandlungsarm haben 6 Studienteilnehmer noch keine Infusion mit Ciltacel erhalten (hiervon sind 4 Studienteilnehmer an einer Krankheitsprogression, 1 Studienteilnehmer an einem unerwünschten Ereignis und 1 Studienteilnehmer an einem unerwünschten Ereignis unter der Folgetherapie verstorben). Ein weiterer Studienteilnehmer ist nach Erhalt von Ciltacel als Folgetherapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses gestorben. In den Monaten 3 bis 6 nach Randomisierung treten in den beiden Studienarmen gleich viele Todesfälle mit jeweils 11 Ereignissen (5,3% bzw. 5,2%) auf. In den darauffolgenden Intervallen kommt es zu einer Separierung der Kurven und es versterben mehr Studienteilnehmern im Kontrollarm als im Interventionsarm (3, 66). Insgesamt resultiert ein signifikanter Überlebensvorteil für Studienteilnehmer, die mit Ciltacel therapiert werden.

Während des Zeitraums zwischen Apherese und Ciltacel-Infusion (Median 79 Tage) erhalten die Studienteilnehmer im Behandlungsarm eine Überbrückungstherapie mit DPd oder PVd und somit die gleiche Behandlung wie der Kontrollarm (66). Zudem liegen keine Unterschiede in der Verteilung prognostisch relevanter Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen vor (vergl. Abschnitt 4.3.1.2.1). Vor diesem Hintergrund ist die numerisch höhere Zahl an verstorbenen Studienteilnehmern im Ciltacel-Arm innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung unerwartet und war Gegenstand umfangreicher Analysen im europäischen Zulassungsverfahren (3).

Die EMA stellt explizit fest, dass diese Todesfälle *nicht* im Zusammenhang mit Ciltacel stehen, da sie auftraten, bevor die Studienteilnehmer die Infusion mit Ciltacel erhalten konnten. Nach Auffassung des SAG-O (Scientific Advisory Group on Oncology; SAG-O), einem von der EMA konsultierten medizinischen Expertenkomitee, begründet sich das Auftreten der frühen Todesfälle im Behandlungsarm viel mehr durch das Ausbleiben der Infusion mit Ciltacel bei Hochrisiko-Patienten mit einer schlechteren Überlebensprognose. Als weiteren Grund für die frühen Todesfälle nennt das SAG-O die Überbrückungstherapie. Auswertungen ergaben, dass die Überbrückungstherapie mit DPd und PVd im Behandlungsarm mit einer gegenüber dem Kontrollarm geringeren Dosisintensität, insbesondere für den Wirkstoff Pomalidomid im DPd Regime, erfolgte (3, 66). Das SAG-O empfiehlt daher, die schnell fortschreitende Erkrankung dieser Patienten durch den Einsatz effektiver Überbrückungstherapien zu kontrollieren, damit eine Infusion mit Ciltacel möglich wird (3).

Insgesamt konnte im Zulassungsverfahren keine Subgruppe identifiziert werden, die mit der höheren Anzahl von OS-Ereignissen im Behandlungsarm innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung in Verbindung gebracht werden könnte (3). In die Fachinformation wurde ein Warnhinweis aufgenommen, wonach die Auswirkungen einer schnell fortschreitenden Erkrankung auf die Eignung der Patienten, eine Infusion mit Ciltacel zu erhalten, zu beurteilen sind (19). Es ist davon auszugehen, dass eine Überbrückungstherapie, insbesondere unter Berücksichtigung der individuellen Prognose der Patienten, das Risiko eines frühen Todes verringern kann (3).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Morbidität – PFS

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	<p>Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p>Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden validierten Computeralgorithmus (35, 82-84).</p> <p><i>Auswertungen:</i></p> <p>Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung erfolgt als Fußnote in den Ergebnistabellen.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert. Studienteilnehmer, die am Stichtag der Analyse noch leben oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, werden zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert. Der letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank Erhebungen dokumentiert werden.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
<p>Abkürzungen: FLC: free light chain; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationale Staging System; ITT: Intention To Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; SPD= Summe der Produkte der maximalen senkrechten Durchmesser der gemessenen Läsionen</p>	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CARTITUDE-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotential der Studie CARTITUDE-4 auf Studienebene ist niedrig. Das PFS stellt einen kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt dabei anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist (35, 82-84). Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann die Erhebung des Endpunktes PFS als vollständig verblindet angesehen werden.

Der Endpunkt PFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PFS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt PFS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität – PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
CARTITUDE-4	Ciltacel	89/208 (42,8%)	NA [34,50; NA]		<0,0001

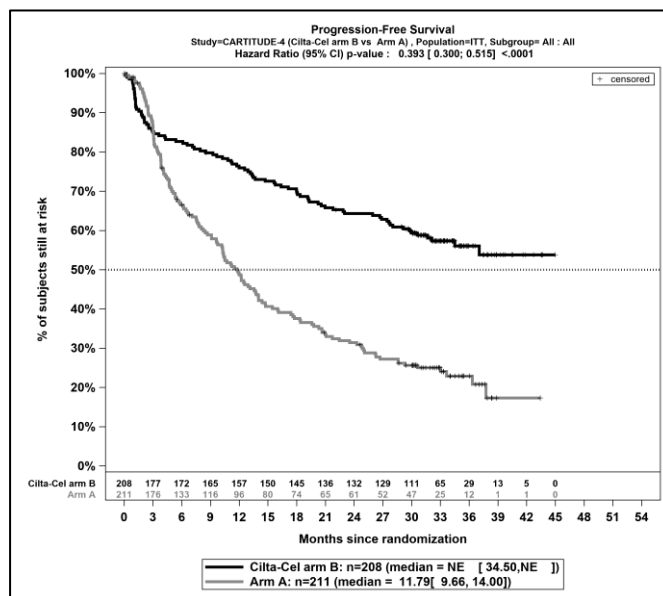
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
	DPd/PVd	153/211 (72,5%)	11,79 [9,66; 14,00]	0,39 [0,30; 0,51] p<0,0001	

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der 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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.
 d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).

Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* im Behandlungsarm 89 Ereignisse (42,8%) und im Kontrollarm 153 Ereignisse (72,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 11,79 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,39 [0,30; 0,52]; p<0,0001).



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für PFS, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	<p>Die Zeit bis zur Krankheitsprogression ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes durch Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden validierten Computeralgorithmus (35, 82-84).</p> <p><i>Auswertungen:</i></p> <p>Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung erfolgt als Fußnote in den Ergebnistabellen.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert. Studienteilnehmer, die am Stichtag der Analyse noch leben oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, werden zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert. Der letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank Erhebungen dokumentiert werden.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
<p>Abkürzungen: FLC: free light chain; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationale Staging System; ITT: Intention To Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; SPD: Summe der Produkte der maximalen senkrechten Durchmesser der gemessenen Läsionen</p>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *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
CARTITUDE-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus (82-84). 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 ist die Erhebung des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als vollständig verblindet anzusehen.

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 und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur Krankheitsprogression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4

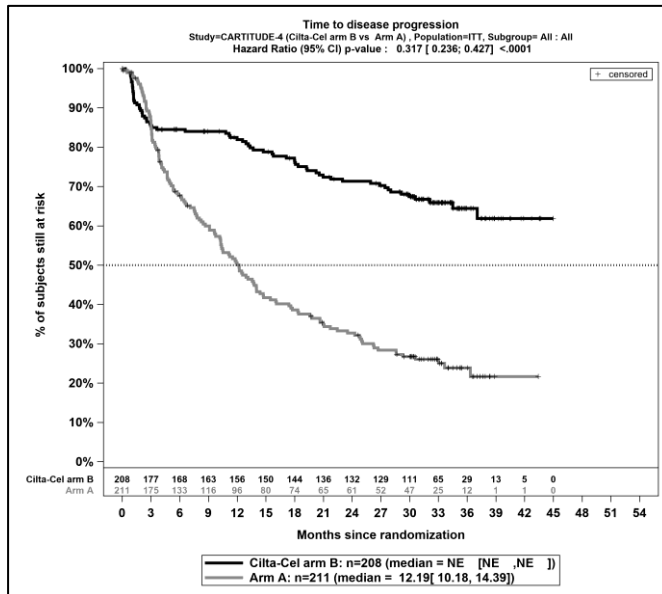
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
CARTITUDE-4	Ciltacel	68/208 (32,7%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,24; 0,43] p<0,0001	<0,0001
	DPd/PVd	147/211 (69,7%)	12,19 [10,19; 14,39]		

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der 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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).

Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (32,7%) und im Kontrollarm 147 Ereignisse (69,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 12,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,32 [0,24; 0,43]; p<0,0001).



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Krankheitsprogression, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Ansprechen – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Morbidität – 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 4-28: Operationalisierung von Morbidität – Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	Die Gesamtansprechrte ORR ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation gemäß den IMWG-Kriterien ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrte: ORR= \geq PR=sCR+CR+VGPR+PR).

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Bestimmung der Ansprechrate erfolgt mittels eines validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus (35, 82-84). Die IMWG-Kriterien werden dabei auch für die Kategorisierung des Ansprechens zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sCR (stringentes vollständiges Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Immunfixation im Serum oder im Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und ○ <5 % Plasmazellen im Knochenmark und ○ normales FLC-Verhältnis (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) und ○ Abwesenheit von klonalen Plasmazellen (Nachweise durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder zwei- bis vier-farbiger Durchflusszytometrie) • CR (vollständiges Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Immunfixation im Serum oder im Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und ○ <5 % Plasmazellen im Knochenmark ○ normales FLC-Verhältnis (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) bei Patienten, bei denen das M-Protein im Serum und im Urin nicht messbar ist • VGPR (sehr gutes partielles Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ M-Protein in Serum und Urin mittels Immunfixation aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar oder ○ ≥ 90 % Reduktion des M-Proteins im Serum und auf <100 mg/24 Stunden im Urin ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion des Unterschieds zwischen betroffenen und nicht-betroffenen FLC um ≥ 90 % erforderlich ○ Reduktion der Größe der Weichteilmanifestationen >90 % (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind) • PR (partielles Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 50 % Reduktion des M-Proteins im Serum und um ≥ 90 % im 24-Stunden-Urin oder auf <200 mg/24 Stunden im Urin erforderlich ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion des Unterschiedes zwischen betroffenen und nicht-betroffenen FLC um ≥ 50 % erforderlich ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar und auch der FLC Assay im Serum nicht messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark ≥ 50 % erforderlich, sofern der Ausgangswert ≥ 30 % war ○ Reduktion der Größe der Weichteilmanifestationen ≥ 50 % (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind) <p>Weiterhin wird der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq \text{VGPR} = \text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR}$) • Ein komplettes Ansprechen oder besser ($\geq \text{CR} = \text{sCR} + \text{CR}$)

Studie	Operationalisierung
	<p>erreicht haben.</p> <p><i>Auswertungen:</i></p> <p>Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung erfolgt als Fußnote in den Ergebnistabellen.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Nicht zutreffend, da der Endpunkt dichotom ausgewertet wird.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
<p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationale Staging System; ITT: Intention to treat; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).</p>	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Ansprechrates in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CARTITUDE-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus (35, 82-84). Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes *Ansprechrates* als vollständig verblindet anzusehen.

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 und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Ansprechrates* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrates* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR ^b [95%-KI] p-Wert	RR ^b [95%-KI] p-Wert	RD ^b [95%-KI] p-Wert
ORR (≥PR)					
CARTITUDE-4	Ciltacel	176/208 (84,6%)	3,00 [1,81; 4,96] p<0,0001	1,26 [1,13; 1,40] p<0,0001	17,50% [9,80%; 25,10%] p<0,0001
	DPd/PVd	142/211 (67,3%)			
≥VGPR					
CARTITUDE-4	Ciltacel	169/208 (81,3%)	5,69 [3,56; 9,07] p<0,0001	1,75 [1,50; 2,04] p<0,0001	35,00% [26,70%; 43,30%] p<0,0001
	DPd/PVd	98/211 (46,4%)			
≥CR					
CARTITUDE-4	Ciltacel	160/208 (76,9%)	11,32 [7,08; 18,11] p<0,0001	3,17 [2,48; 4,07] p<0,0001	52,90% [44,90%; 61,00%] p<0,0001
	DPd/PVd	51/211 (24,2%)			
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>					

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechrate (≥PR)* im Behandlungsarm 176 Ereignisse (84,6%) und im Kontrollarm 142 Ereignisse (67,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,00 [1,81; 4,96]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,26 [1,13; 1,40]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=17,50% [9,80%; 25,10%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Sehr gutes partielles Ansprechen (≥VGPR)* im Behandlungsarm 169 Ereignisse (81,3%) und im Kontrollarm 98

Ereignisse (46,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,69 [3,56; 9,07]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,75 [1,50; 2,04]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=35,00% [26,70%; 43,30%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Vollständiges Ansprechen* ($\geq CR$) im Behandlungsarm 160 Ereignisse (76,9%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (24,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=11,32 [7,08; 18,11]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=3,17 [2,48; 4,07]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=52,90% [44,90%; 61,00%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.4.2 Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	<p>Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der ersten Evaluation, bei der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein PR oder besser ($\geq PR$) erfüllt hat.</p> <p>Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus (35, 82-84).</p> <p><i>Auswertungen:</i></p> <p>Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung erfolgt als Fußnote in den Ergebnistabellen.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Studienteilnehmer ohne bestätigtes mindestens partielles Ansprechen werden zum Zeitpunkt für den Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression zensiert.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p>

Studie	Operationalisierung
	Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); ITT: Intention to treat; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CARTITUDE-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus (35, 82-84). Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes *Zeit bis zum Ansprechen* als vollständig verblindet anzusehen.

Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* wird innerhalb 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 und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum Ansprechen* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4

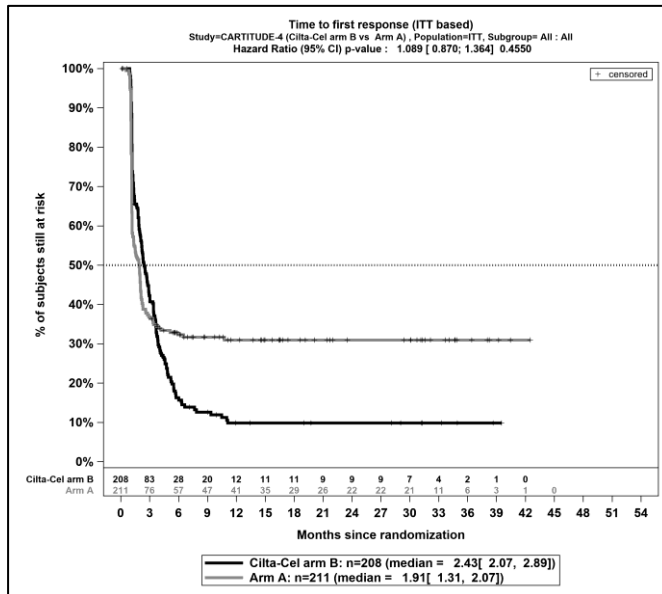
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
CARTITUDE-4	Ciltacel	176/208 (84,6%)	2,43 [2,07; 2,89]	1,09 [0,87; 1,36] p=0,4550	0,4441
	DPd/PVd	142/211 (67,3%)	1,91 [1,31; 2,07]		

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der 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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).

Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Ansprechen* im Behandlungsarm 176 Ereignisse (84,6%) und im Kontrollarm 142 Ereignisse (67,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,43 Monate im Behandlungsarm und 1,91 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,87; 1,36]; p=0,4550).



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für *Zeit bis zum Ansprechen*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.4.3 Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität – *Dauer des Ansprechens*

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	Die Dauer des Ansprechens ist für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus (35, 82-84). <i>Auswertungen:</i>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung erfolgt als Fußnote in den Ergebnistabellen.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Wenn es weder zur Krankheitsprogression noch zum Tod kommt, bevor der Studienteilnehmer seine Einwilligung entzieht, nicht weiter nachbeobachtet werden kann oder eine nachfolgende Myelomtherapie initiiert wird, erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten vorherigen adäquaten Krankheitsbeurteilung.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen (≥PR).</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
<p>Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationale Staging System; PR: partielles Ansprechen (Partial Response).</p>	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Dauer des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CARTITUDE-4	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus (35, 82-84). Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* als vollständig verblindet anzusehen.

Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen (\geq PR) ausgewertet. In der Studie CARTITUDE-4 beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für den Ciltacel-Arm 15,4% ((208-176)/208), für den DPd/PVd-Arm 32,7% ((211-142)/211). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie CARTITUDE-4 nicht adäquat umgesetzt.

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist aufgrund des nicht erfüllten ITT-Prinzips als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist daher mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – *Dauer des Ansprechens* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4

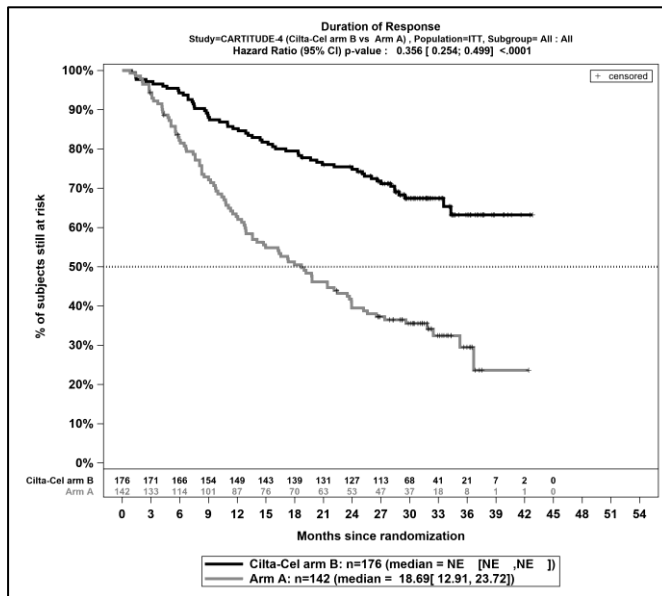
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
CARTITUDE-4	Ciltacel	57/176 (32,4%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,25; 0,50] p<0,0001	<0,0001
	DPd/PVd	93/142 (65,5%)	18,69 [12,91; 23,72]		

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der 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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).

Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* im Behandlungsarm 57 Ereignisse (32,4%) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (65,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 18,69 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,36 [0,25; 0,50]; p<0,0001).



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für *Dauer des Ansprechens*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Minimale Resterkrankung (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 4-37: Operationalisierung von Morbidität – *MRD-Negativität*

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	<p>Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (negativer MRD-Status) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem Datum der Randomisierung und vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Als Schwellenwert werden 10^{-5} Zellen festgelegt.</p> <p>Als MRD-positiv werden Studienteilnehmer definiert, bei denen alle getesteten Proben MRD-positiv, uneindeutig oder fehlend waren (aufgrund von Kalibrierungsfehlern oder fehlenden Werten).</p> <p><i>Auswertungen:</i></p> <p>Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung erfolgt als Fußnote in den Ergebnistabellen.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Nicht zutreffend, da der Endpunkt dichotom ausgewertet wird.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. Eine zusätzliche Auswertung erfolgt innerhalb der Population mit auswertbarer Knochenmark-Probe.</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease).	

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *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
CARTITUDE-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* erfolgt in einem Labor, sodass der Endpunkterheber als verblindet erachtet werden kann. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* als vollständig verblindet anzusehen.

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 und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR ^b [95%-KI] p-Wert	RR ^b [95%-KI] p-Wert	RD ^b [95%-KI] p-Wert
ITT-Population					
CARTITUDE-4	Ciltacel	129/208 (62,0%)	7,61 [4,83; 12,00] p<0,0001	3,36 [2,49; 4,53] p<0,0001	43,80% [35,40%; 52,10%] p<0,0001
	DPd/PVd	39/211 (18,5%)			
Population mit auswertbarer Knochenmark-Probe					
CARTITUDE-4	Ciltacel	129/145 (89,0%)	13,26 [6,81; 25,81] p<0,0001	2,32 [1,80; 2,98] p<0,0001	50,5% [39,7%; 61,3%] p<0,0001
	DPd/PVd	39/103 (37,9%)			
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl</p>					

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR ^b [95%-KI] p-Wert	RR ^b [95%-KI] p-Wert	RD ^b [95%-KI] p-Wert
gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.					
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)					

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (10^{-5}) in der ITT-Population im Behandlungsarm 129 Ereignisse (62,0%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (18,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=7,61 [4,83; 12,00]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=3,36 [2,49; 4,53]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=43,80% [35,40%; 52,10%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (10^{-5}) in der Population mit auswertbarer Knochenmark-Probe im Behandlungsarm 129 Ereignisse (89,0%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (37,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=13,26 [6,81; 25,81]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,32 [1,80; 2,98]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=50,5% [39,7%; 61,3%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.6 Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Der Tod durch

Studie	Operationalisierung
	<p>Krankheitsprogression ohne den Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie geht als Ereignis in die Analyse ein.</p> <p><i>Auswertungen:</i></p> <p>Für die Auswertungen wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung erfolgt als Fußnote in den Ergebnistabellen.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Patienten, die weder eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen noch aufgrund einer Krankheitsprogression versterben oder die aufgrund eines Studienabbruchs oder dem Entzug der Einwilligungserklärung nicht länger nachverfolgbar sind, werden zum Zeitpunkt des Todes bzw. Zum letztmöglichen Zeitpunkt zu dem bekannt ist, dass sie noch leben und keine nachfolgende Therapie initiiert haben, zensiert.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
Abkürzungen: ISS: Internationale 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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CARTITUDE-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird durch den behandelnden Arzt aufgrund einer 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 und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
CARTITUDE-4	Ciltacel	68/208 (32,7%)	NA [38,44; NA]	0,34 [0,26; 0,46] p<0,0001	<0,0001
	DPd/PVd	149/211 (70,6%)	13,37 [11,99; 17,08]		

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

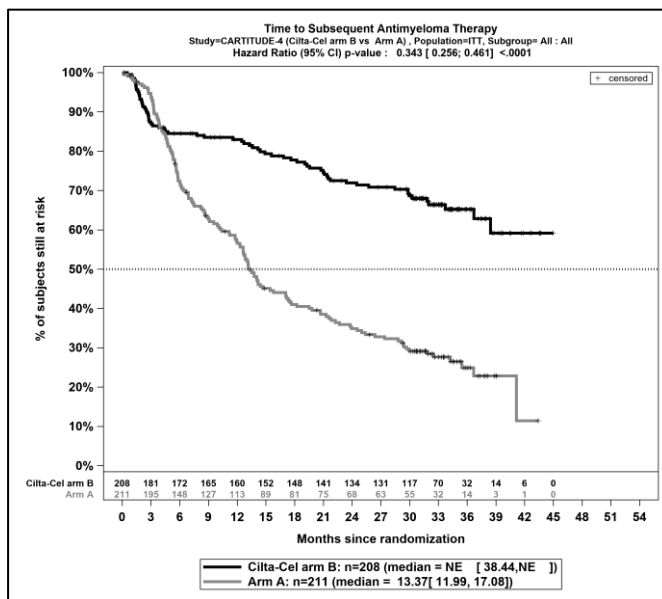
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).

Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (32,7%) und im Kontrollarm 149 Ereignisse (70,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 13,37 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,34 [0,26; 0,46]; p<0,0001).



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.7 Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

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

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

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	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

Studie	Operationalisierung
	<p>Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p><i>EQ-5D VAS:</i></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). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen (48).</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Studienteilnehmer im Interventionsarm unter Ciltacel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von 72 Stunden vor Apherese (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 des 1. Zyklus der Überbrückungstherapie (vor der Behandlung) ○ An Tag 1 der Konditionierungstherapie (vor der Behandlung) ○ An den Tagen 28, 112, 196 und 280 nach der Infusion mit Ciltacel ○ Anschließend alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression ○ Nach Krankheitsprogression alle 16 Wochen • Für Studienteilnehmer im Kontrollarm unter DPd: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. bis 4. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 7, 10, und 13 ○ Anschließend in jedem 6. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression ○ Nach Krankheitsprogression alle 16 Wochen • Für Studienteilnehmer im Kontrollarm unter PVD: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. bis 5. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 9, 13, und 17 ○ Anschließend in jedem 8. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression ○ Nach Krankheitsprogression alle 16 Wochen <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden mittels Responderanalysen ausgewertet. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Es wird die Veränderung in Form der Zeit bis zu einer erstmaligen bzw. bestätigten Verbesserung oder Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite (hier: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
<p>Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)</p>	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CARTITUDE-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D VAS sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt EQ-5D VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D VAS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studie *CARTITUDE-4* einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EQ-5D-5L* untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen. In beiden Darstellungen werden grundsätzlich diejenigen Studienteilnehmer erwartet, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichen, bevor der Zeitpunkt des Datenschnittes bzw. das Studienende erreicht ist. Die Anzahl der erwarteten Fragebögen in der ITT-Population wird ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der 114Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der Auswertung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt über die Studienteilnehmer, die unter Beobachtung stehen. Unter Beobachtung ist definiert als diejenigen Studienteilnehmer, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben.

Somit werden in der Darstellung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht ausschließlich Fragebögen von Studienteilnehmern erwartet, für die es protokollgemäß vorgesehen ist Fragebögen zu beantworten während in der Darstellung der Rücklaufquoten für die ITT-Population (exklusive verstorbene Studienteilnehmer) auch Fragebögen von Studienteilnehmer erwartet werden, für die gemäß Studienprotokoll keine Erhebung von patientenberichteten Endpunkten mehr vorgesehen ist. Die Rücklaufquote auf Basis der unter Beobachtung stehenden Population stellt daher die aussagekräftigere Rücklaufquote zur Bewertung des Endpunktes *EQ-5D VAS* dar. Tabelle 4-45 stellt für das Instrument *EQ-5D-5L* die Rücklaufquoten für die 2. Datenschnitt dar.

Tabelle 4-5 in Kapitel 4.2.5.2.4 ist zu entnehmen, welche Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte je Behandlungsarm den Erhebungszeitpunkten zugeordnet sind.

Tabelle 4-45: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a				Rücklaufquoten ITT-Population^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	208		211		208		211	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
					185/208 (88,9%)		173/211 (82,0%)	
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
1	208	191 (91,8%)	209	182 (87,1%)	208	191 (91,8%)	211	182 (86,3%)
2	207	175 (84,5%)	N/A ^c	N/A ^c	208	175 (84,1%)	N/A ^c	N/A ^c
3	180	159 (88,3%)	201	168 (83,6%)	203	159 (78,3%)	208	168 (80,8%)
4	N/A ^c	N/A ^c	21 ^d	20 (95,2%)	N/A ^c	N/A ^c	26 ^d	20 (76,9%)
5	N/A ^c	N/A ^c	187	158 (84,5%)	N/A ^c	N/A ^c	208	158 (76,0%)
6	173	132 (76,3%)	161	137 (85,1%)	199	132 (66,3%)	205	137 (66,8%)
7	166	132 (79,5%)	128	113 (88,3%)	184	132 (71,7%)	187	113 (60,4%)
8	162	127 (78,4%)	112	99 (88,4%)	182	127 (69,8%)	184	99 (53,8%)
9	155	116 (74,8%)	93	76 (81,7%)	177	116 (65,5%)	175	76 (43,4%)
10	140	102 (72,9%)	74	58 (78,4%)	172	102 (59,3%)	161	58 (36,0%)
11	130	99 (76,2%)	57	46 (80,7%)	166	99 (59,6%)	143	46 (32,2%)
12	116	78 (67,2%)	48	40 (83,3%)	157	78 (49,7%)	132	40 (30,3%)
13	51	37 (72,5%)	13	11 (84,6%)	83	37 (44,6%)	67	11 (16,4%)

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a				Rücklaufquoten ITT-Population^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
14	11	8 (72,7%)	1	0 (0,0%)	20	8 (40,0%)	11	0 (0,0%)
15	2	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)

a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

c: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

d: Gemäß Tabelle 4-5 wird zum Erhebungszeitpunkt 4 ausschließlich von Patienten, die PVd im in Kontrollarm erhalten haben, eine Erhebung erwartet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D VAS zu Baseline in beiden Armen ca. 90 % (91,8% im Ciltacel-Arm, 87,1% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 (siehe Tabelle 4-5) für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D VAS vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 173 Studienteilnehmer (82,0%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Die Responderanalyse zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung ist im Kontext der zur bewertenden CAR-T-Zelltherapie Ciltacel mit Limitationen verbunden. Ereignissen in der frühen Phase der Beobachtung wird ein unverhältnismäßig großes Gewicht beigemessen und entsprechend fokussiert die Analyse kurzfristige Veränderungen infolge der Infusion. Aufgrund des Vergleichs der einmaligen Infusion mit Ciltacel gegenüber der dauerhaften Verabreichung

der Vergleichstherapien DPd und PVd ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist. Die erstmalige bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren.

Die medianen Nachbeobachtungsdauern zum 2. Datenschnitt unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *EQ-5D VAS* (Ciltacel: 23,43 Monate, DPD/PVd: 8,58 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression und damit in Zusammenhang stehenden sinkenden Rücklaufquoten sein. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiten sind die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung* als auch die *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung* sinnvoll interpretierbar, da die Ereignisse beider Endpunkte überwiegend eintreten, bevor die medianen Nachbeobachtungsdauern in den jeweiligen Studienarmen erreicht sind.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* in der Studie CARTITUDE-4 als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist in der Studie CARTITUDE-4 mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

4.3.1.3.1.7.1 Morbidität – EQ-5D VAS – Verlaufswerte

Für die Studie CARTITUDE-4 werden in Tabelle 4-46 und Abbildung 4-11 die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* dargestellt.

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

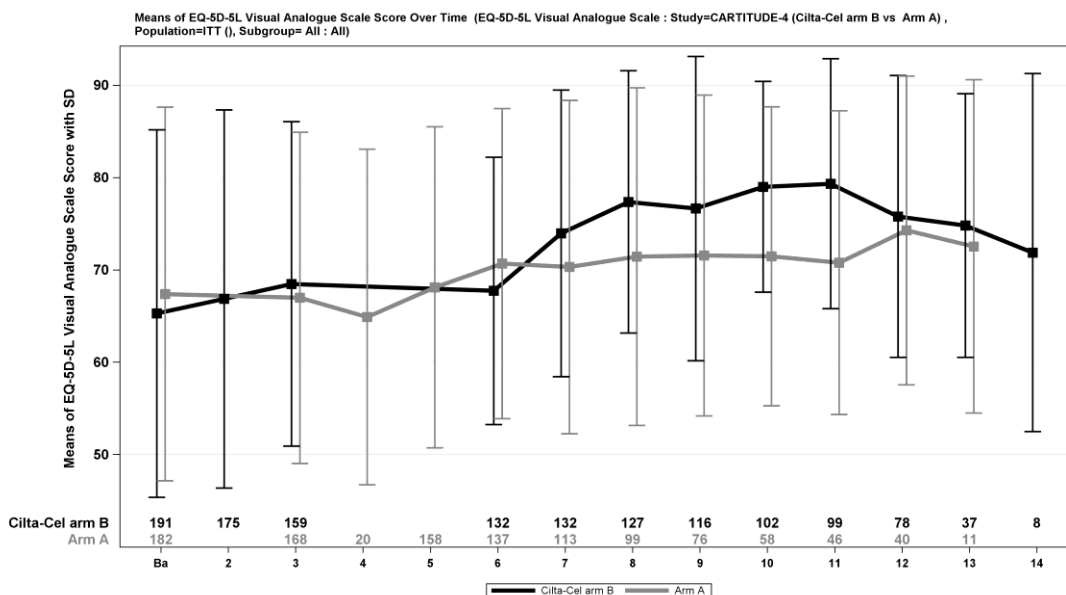
CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	191	65,27	19,90	182	67,39	20,22
2	175	66,86	20,48	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	159	68,48	17,57	168	66,97	17,95
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	64,90	18,17
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	158	68,11	17,38
6	132	67,74	14,48	137	70,67	16,79
7	132	73,96	15,50	113	70,31	18,04

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
8	127	77,36	14,20	99	71,43	18,27
9	116	76,65	16,47	76	71,57	17,36
10	102	79,00	11,42	58	71,47	16,18
11	99	79,32	13,54	46	70,78	16,44
12	78	75,78	15,26	40	74,28	16,70
13	37	74,81	14,28	11	72,55	18,05
14	8	71,88	19,37	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmerin der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

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

4.3.1.3.1.7.2 Morbidität – EQ-5D VAS – Responderanalysen

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-4	83/208 (39,9%)	29,73 [22,24; NA]	56/211 (26,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,23; 2,83] p=0,0029	1,52 [1,15; 2,01] p=0,0036	13,60% [4,70%; 22,60%] p=0,0028	1,18 [0,84; 1,67] p=0,3448
EQ-5D VAS – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-4	51/208 (24,5%)	NA [NA; NA]	33/211 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,07; 2,86] p=0,0221	1,57 [1,06; 2,33] p=0,0251	8,90% [1,30%; 16,60%] p=0,0223	1,11 [0,71; 1,74] p=0,6309
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-4	68/208 (32,7%)	NA [31,93; NA]	45/211 (21,3%)	NA [34,00; NA]	1,81 [1,16; 2,81] p=0,0083	1,54 [1,11; 2,13] p=0,0091	11,50% [3,10%; 20,00%] p=0,0075	1,25 [0,86; 1,84] p=0,2433
EQ-5D VAS – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-4	21/208 (10,1%)	NA [NA; NA]	18/211 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,63; 2,39] p=0,5608	1,20 [0,66; 2,17] p=0,5593	1,60% [-3,90%; 7,20%] p=0,5577	0,82 [0,43; 1,56] p=0,5475
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der</p>								

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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>vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an. Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (39,9%) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (26,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,86 [1,23; 2,83]; p=0,0029), das Relative Risiko (RR=1,52 [1,15; 2,01]; p=0,0036) und die Risikodifferenz (RD=13,60% [4,70%; 22,60%]; p=0,0028) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 29,73 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 [0,84; 1,67]; p=0,3448).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 51 Ereignisse (24,5%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (15,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,75 [1,07; 2,86]; p=0,0221), das Relative Risiko (RR=1,57 [1,06; 2,33]; p=0,0251) und die Risikodifferenz (RD=8,90% [1,30%; 16,60%]; p=0,0223) 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=1,11 [0,71; 1,74]; p=0,6309).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (32,7%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (21,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,81 [1,16; 2,81]; p=0,0083), das Relative Risiko (RR=1,54 [1,11; 2,13]; p=0,0091) und die Risikodifferenz (RD=11,50% [3,10%; 20,00%]; p=0,0075) 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=1,25 [0,86; 1,84]; p=0,2433).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (10,1%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (8,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,82 [0,43; 1,56]; p=0,5475).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.8 Morbidität – EORTC QLQ-C30 – RCT

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

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

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	<p>Der 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. Den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität werden die Symptomskalen zugeordnet.</p> <p>Multi-Item-Symptomskalen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (3 Fragen) • Schmerz (2 Fragen) • Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) <p>Single-Item Symptomskalen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Appetitlosigkeit • Insomnie • Obstipation • Diarrhoe • Finanzielle Schwierigkeiten <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt eine Woche (vergangene Woche). Jedes Element enthält 28 Elemente und wird auf einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen bewertet (1 Punkt: „Überhaupt nicht“, 2 Punkte: „Wenig“, 3 Punkte: „Mäßig“ und 4 Punkte: „Sehr“). Die Ergebnisse werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.</p> <p>Die Änderung in den Symptomskalen 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Studienteilnehmer im Interventionsarm unter Ciltacel:

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von 72 Stunden vor Apherese (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 des 1. Zyklus der Überbrückungstherapie (vor der Behandlung) ○ An Tag 1 der Konditionierungstherapie (vor der Behandlung) ○ An den Tagen 28, 112, 196 und 280 nach der Infusion mit Ciltacel ○ Anschließend alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression <ul style="list-style-type: none"> ● Für Studienteilnehmer im Kontrollarm unter DPd: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. bis 4. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 7, 10, und 13 ○ Anschließend in jedem 6. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression ● Für Studienteilnehmer im Kontrollarm unter PVd: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. bis 5. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 9, 13, und 17 ○ Anschließend in jedem 8. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden mittels Responderanalysen ausgewertet. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Als MCID wird ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen operationalisiert.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
<p>Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention-to-treat; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EORTC QLQ-C30* 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
CARTITUDE-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen. In beiden Darstellungen werden grundsätzlich diejenigen Studienteilnehmer erwartet, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichen, bevor der Zeitpunkt des Datenschnittes bzw. das Studienende erreicht ist. Die Anzahl der erwarteten Fragebögen in der ITT-Population wird ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der Auswertung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt über die Studienteilnehmer, die unter Beobachtung stehen. Unter Beobachtung ist definiert als diejenigen Studienteilnehmer, die zum

jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben.

Somit werden in der Darstellung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht ausschließlich Fragebögen von Studienteilnehmern erwartet, für die es protokollgemäß vorgesehen ist Fragebögen zu beantworten während in der Darstellung der Rücklaufquoten für die ITT-Population (exklusive verstorbene Studienteilnehmer) auch Fragebögen von Studienteilnehmer erwartet werden, für die gemäß Studienprotokoll keine Erhebung von patientenberichteten Endpunkten mehr vorgesehen ist. Die Rücklaufquote auf Basis der unter Beobachtung stehenden Population stellt daher die aussagekräftigere Rücklaufquote zur Bewertung des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* dar. Tabelle 4-50 stellt für das Instrument *EORTC QLQ-C30* die Rücklaufquoten für den 2. Datenschnitt dar.

Tabelle 4-5 in Kapitel 4.2.5.2.4 ist zu entnehmen, welche Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte je Behandlungsarm den Erhebungszeitpunkten zugeordnet sind.

Tabelle 4-50: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments – *EORTC QLQ-C30* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a				Rücklaufquoten ITT-Population^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	208		211		208		211	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
					185/208 (88,9%)		178/211 (84,4%)	
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
1	208	191 (91,8%)	209	190 (90,9%)	208	191 (91,8%)	211	190 (90,0%)
2	207	176 (85,0%)	N/A ^c	N/A ^c	208	176 (84,6%)	N/A ^c	N/A ^c
3	180	161 (89,4%)	200	172 (86,0%)	203	161 (79,3%)	208	172 (82,7%)

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a				Rücklaufquoten ITT-Population^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	208		211		208		211	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
					185/208 (88,9%)		178/211 (84,4%)	
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
4	N/A ^c	N/A ^c	21 ^d	20 (95,2%)	N/A ^c	N/A ^c	26 ^d	20 (76,9%)
5	N/A ^c	N/A ^c	187	161 (86,1%)	N/A ^c	N/A ^c	208	161 (77,4%)
6	173	134 (77,5%)	161	137 (85,1%)	199	134 (67,3%)	205	137 (66,8%)
7	166	135 (81,3%)	128	114 (89,1%)	184	135 (73,4%)	187	114 (61,0%)
8	162	129 (79,6%)	112	100 (89,3%)	182	129 (70,9%)	184	100 (54,3%)
9	155	116 (74,8%)	93	76 (81,7%)	177	116 (65,5%)	175	76 (43,4%)
10	140	103 (73,6%)	74	59 (79,7%)	172	103 (59,9%)	161	59 (36,6%)
11	130	99 (76,2%)	57	47 (82,5%)	166	99 (59,6%)	143	47 (32,9%)
12	116	79 (68,1%)	48	40 (83,3%)	157	79 (50,3%)	132	40 (30,3%)
13	51	36 (70,6%)	13	11 (84,6%)	83	36 (43,4%)	67	11 (16,4%)
14	11	8 (72,7%)	1	0 (0,0%)	20	8 (40,0%)	11	0 (0,0%)
15	2	1 (50,0%)	0	0 (0,0%)	3	1 (33,3%)	0	0 (0,0%)

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a				Rücklaufquoten ITT-Population^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	208		211		208		211	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
					185/208 (88,9%)		178/211 (84,4%)	
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
<p>a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>c: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.</p> <p>d: Gemäß Tabelle 4-5 wird zum Erhebungszeitpunkt 4 ausschließlich von Patienten, die PVd im in Kontrollarm erhalten haben, eine Erhebung erwartet.</p> <p>Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucl; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen über 90 % (91,8% im Ciltacel-Arm, 90,9% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 (siehe Tabelle 4-5) für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 178 Studienteilnehmer (84,4%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen

Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Die Responderanalyse zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung ist im Kontext der zur bewertenden CAR-T-Zelltherapie Ciltacel mit Limitationen verbunden. Ereignissen in der frühen Phase der Beobachtung wird ein unverhältnismäßig großes Gewicht beigemessen und entsprechend fokussiert die Analyse kurzfristige Veränderungen infolge der Infusion. Aufgrund des Vergleichs der einmaligen Infusion mit Ciltacel gegenüber der dauerhaften Verabreichung der Vergleichstherapien DPd und PVd ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist. Die erstmalige bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren.

Die medianen Nachbeobachtungsdauern zum 2. Datenschnitt unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument EORTC-QLQ-C30 (Ciltacel: 23,46 Monate, DPD/PVd: 8,53 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression und damit in Zusammenhang stehenden sinkenden Rücklaufquoten sein. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiten sind die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung* als auch die *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung* sinnvoll interpretierbar, da die Ereignisse beider Endpunkte überwiegend eintreten, bevor die medianen Nachbeobachtungsdauern in den jeweiligen Studienarmen erreicht sind.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie CARTITUDE-4 als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist in der Studie CARTITUDE-4 mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.8.1 Morbidität – EORTC QLQ-C30 – Verlaufswerte

Für die Studie CARTITUDE-4 werden in Tabelle 4-51 bis Tabelle 4-59 und in Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-12 bis Abbildung 4-20 die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* dargestellt.

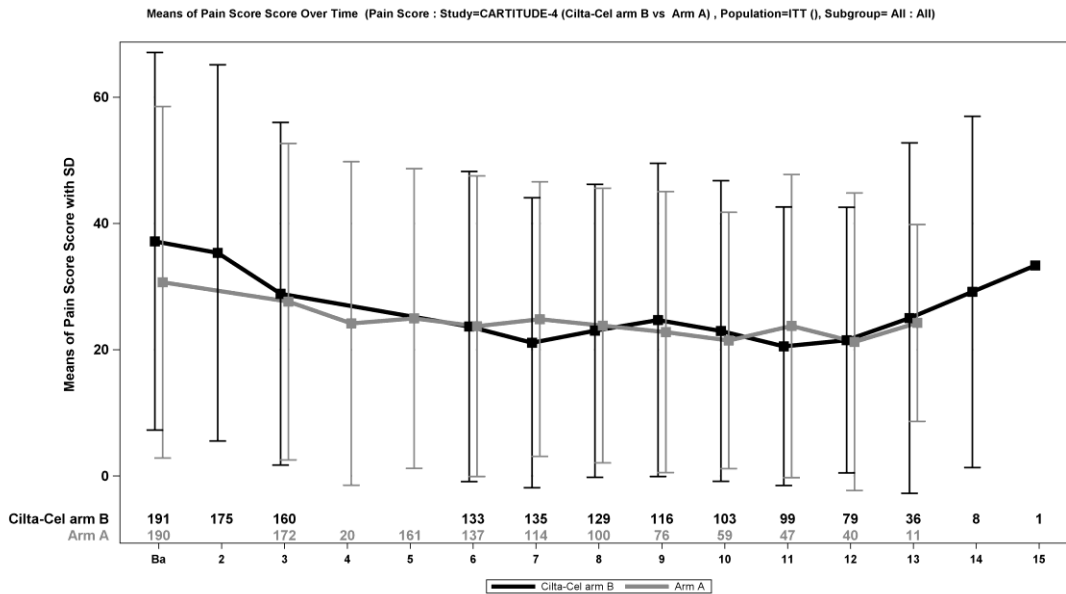
Tabelle 4-51: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	191	37,17	29,91	190	30,70	27,84
2	175	35,33	29,81	N/A ^c	N/A ^c	N/A ^c
3	160	28,85	27,13	172	27,62	25,07
4	N/A ^c	N/A ^c	N/A ^c	20	24,17	25,64
5	N/A ^c	N/A ^c	N/A ^c	161	24,95	23,73
6	133	23,68	24,55	137	23,72	23,81
7	135	21,11	22,96	114	24,85	21,75
8	129	23,00	23,22	100	23,83	21,74
9	116	24,71	24,82	76	22,81	22,25
10	103	22,98	23,81	59	21,47	20,31
11	99	20,54	22,06	47	23,76	24,01
12	79	21,52	21,04	40	21,25	23,57
13	36	25,00	27,75	11	24,24	15,57
14	8	29,17	27,82	-	-	-
15	1	33,33	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



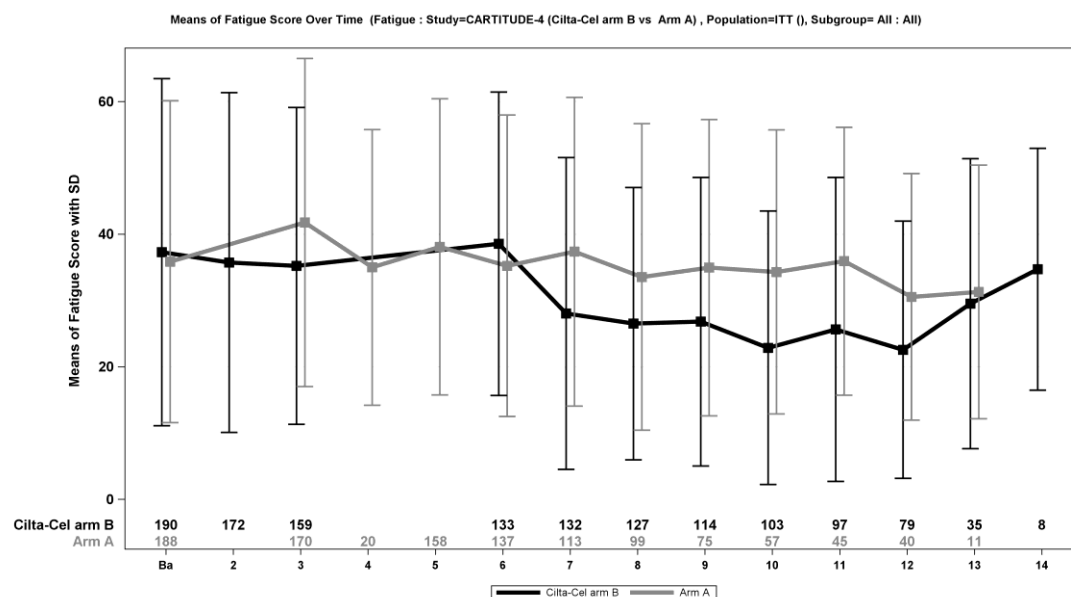
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

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

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

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	190	37,28	26,18	188	35,88	24,28
2	172	35,72	25,65	N/A ^c	N/A ^c	N/A ^c
3	159	35,22	23,89	170	41,77	24,76
4	N/A ^c	N/A ^c	N/A ^c	20	35,00	20,80
5	N/A ^c	N/A ^c	N/A ^c	158	38,12	22,33
6	133	38,56	22,88	137	35,24	22,73
7	132	28,03	23,52	113	37,37	23,29
8	127	26,51	20,53	99	33,56	23,11
9	114	26,80	21,77	75	34,96	22,35
10	103	22,87	20,63	57	34,31	21,44
11	97	25,66	22,93	45	35,93	20,23
12	79	22,57	19,42	40	30,56	18,62
13	35	29,52	21,88	11	31,31	19,13
14	8	34,72	18,25	-	-	-

CARTITUDE-4		
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel	DPd/PVd
a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.		
Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucl; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala.		
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)		



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

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

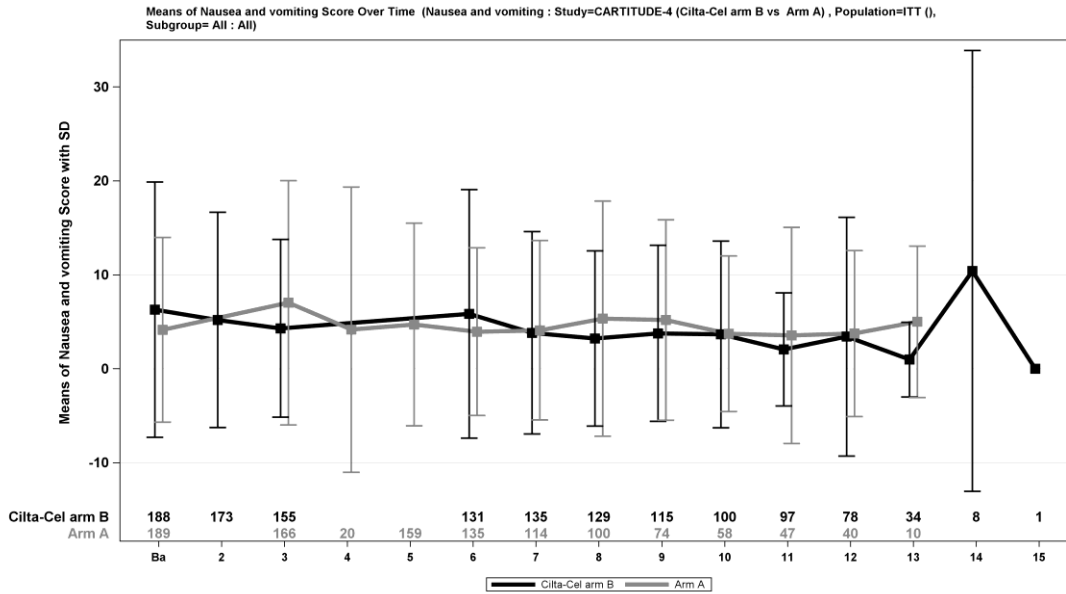
Tabelle 4-53: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	188	6,29	13,58	189	4,15	9,82
2	173	5,20	11,45	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	155	4,30	9,47	166	7,03	13,01
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	4,17	15,17
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	159	4,72	10,79
6	131	5,85	13,23	135	3,95	8,92
7	135	3,83	10,76	114	4,09	9,55
8	129	3,23	9,34	100	5,33	12,51
9	115	3,77	9,38	74	5,18	10,66
10	100	3,67	9,93	58	3,74	8,29
11	97	2,06	6,02	47	3,55	11,49
12	78	3,42	12,70	40	3,75	8,84
13	34	0,98	3,98	10	5,00	8,05
14	8	10,42	23,47	-	-	-
15	1	0,00	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucl; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit* und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

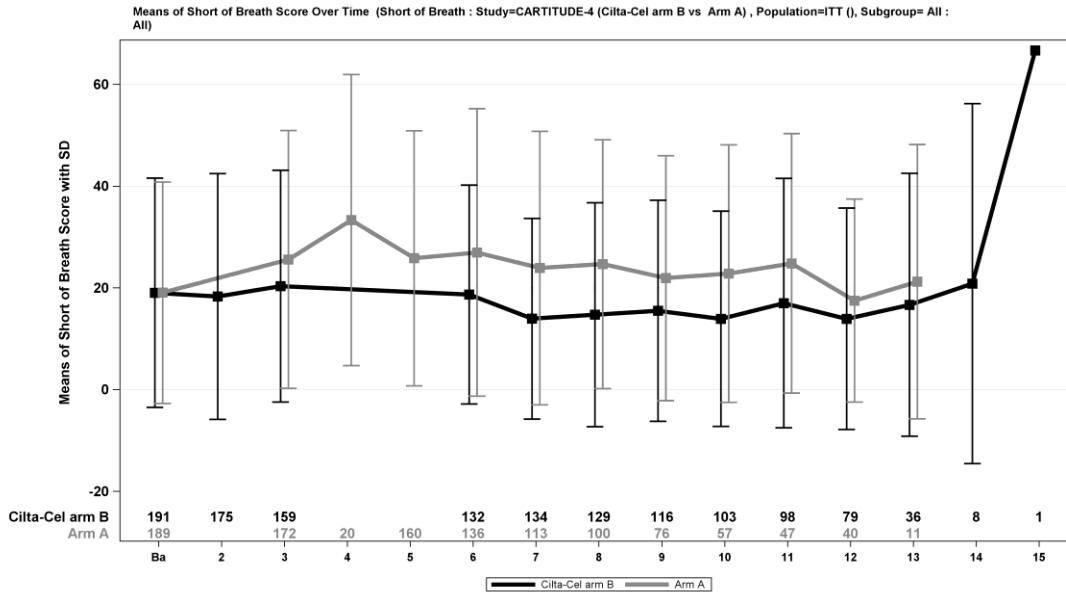
Tabelle 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dispnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	191	19,02	22,53	189	19,05	21,78
2	175	18,29	24,15	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	159	20,34	22,79	172	25,58	25,32
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	33,33	28,61
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	160	25,83	25,07
6	132	18,69	21,50	136	26,96	28,26
7	134	13,93	19,73	113	23,89	26,90
8	129	14,73	22,01	100	24,67	24,44
9	116	15,52	21,73	76	21,93	24,07
10	103	13,92	21,15	57	22,81	25,32
11	98	17,01	24,52	47	24,82	25,51
12	79	13,92	21,75	40	17,50	19,95
13	36	16,67	25,82	11	21,21	26,97
14	8	20,83	35,36	-	-	-
15	1	66,67	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucl; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

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

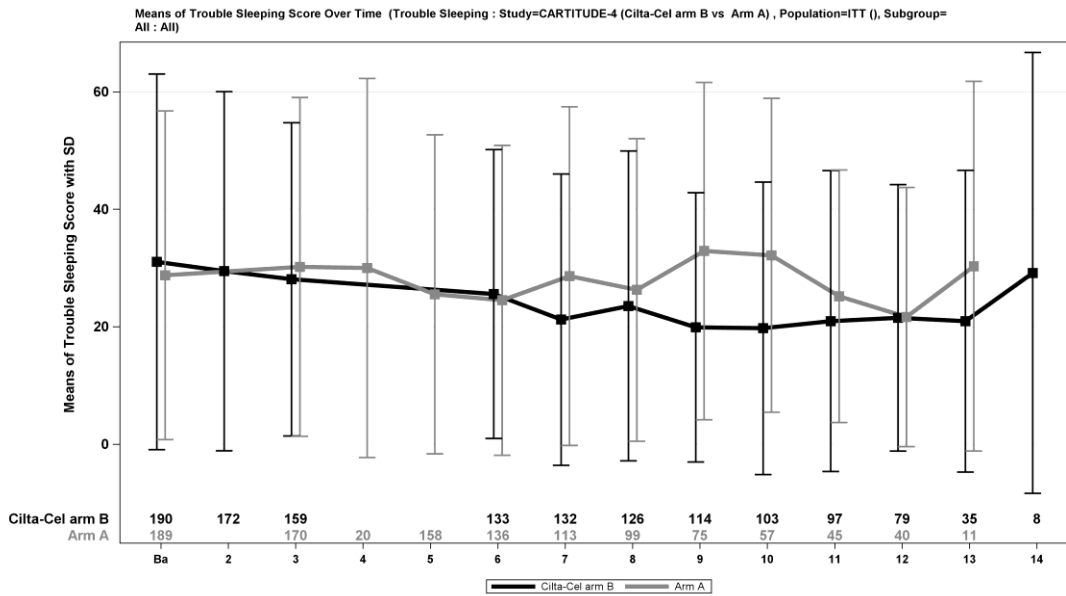
Tabelle 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	190	31,05	31,99	189	28,75	27,98
2	172	29,46	30,55	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	159	28,09	26,66	170	30,20	28,84
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	30,00	32,26
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	158	25,53	27,17
6	133	25,56	24,58	136	24,51	26,37
7	132	21,21	24,81	113	28,61	28,82
8	126	23,55	26,35	99	26,26	25,76
9	114	19,88	22,92	75	32,89	28,73
10	103	19,74	24,89	57	32,16	26,70
11	97	20,96	25,60	45	25,19	21,50
12	79	21,52	22,67	40	21,67	22,07
13	35	20,95	25,68	11	30,30	31,46
14	8	29,17	37,53	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

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

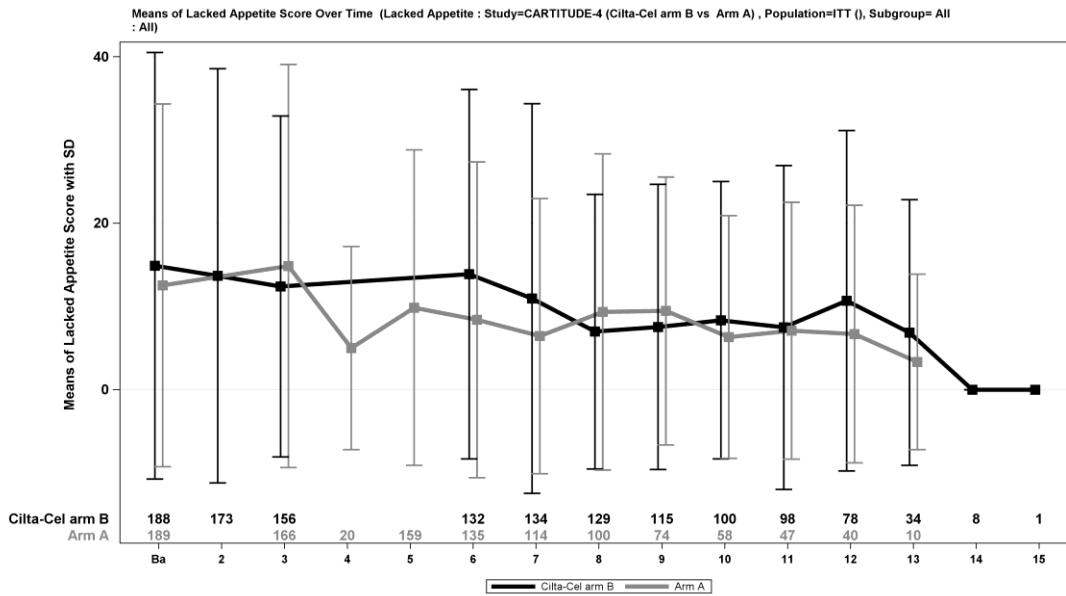
Tabelle 4-56: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	188	14,89	25,62	189	12,52	21,79
2	173	13,68	24,89	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	156	12,39	20,47	166	14,86	24,21
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	5,00	12,21
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	159	9,85	18,96
6	132	13,89	22,20	135	8,40	18,98
7	134	10,95	23,40	114	6,43	16,52
8	129	6,98	16,50	100	9,33	19,00
9	115	7,54	17,13	74	9,46	16,11
10	100	8,33	16,67	58	6,32	14,59
11	98	7,48	19,46	47	7,09	15,44
12	78	10,68	20,45	40	6,67	15,47
13	34	6,86	15,95	10	3,33	10,54
14	8	0,00	0,00	-	-	-
15	1	0,00	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

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

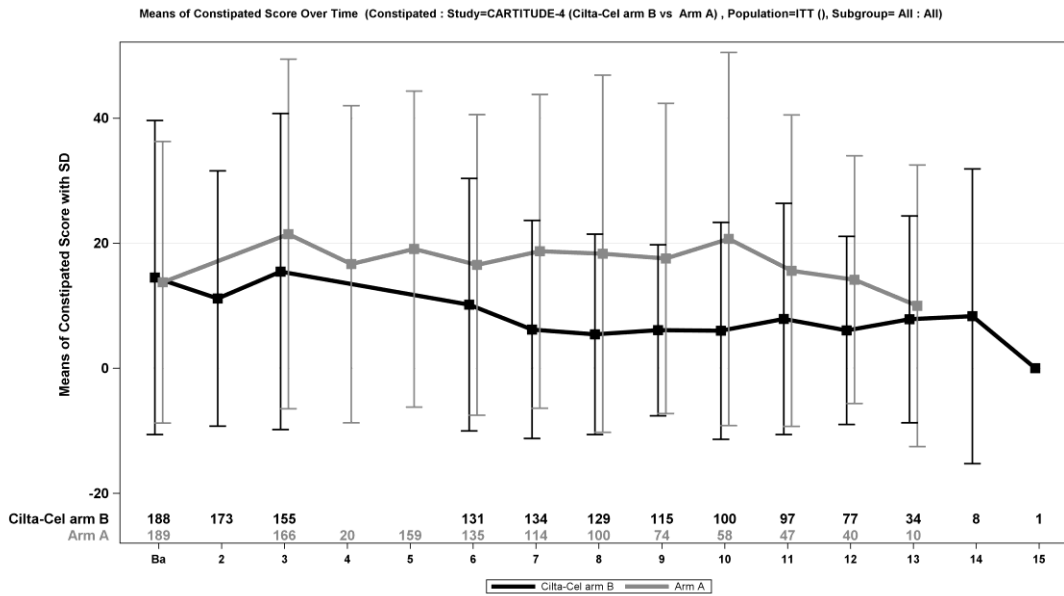
Tabelle 4-57: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	188	14,54	25,12	189	13,76	22,52
2	173	11,18	20,42	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	155	15,48	25,28	166	21,49	27,95
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	16,67	25,36
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	159	19,08	25,29
6	131	10,18	20,21	135	16,54	24,05
7	134	6,22	17,42	114	18,71	25,10
8	129	5,43	16,02	100	18,33	28,57
9	115	6,09	13,67	74	17,57	24,81
10	100	6,00	17,33	58	20,69	29,83
11	97	7,90	18,49	47	15,60	24,92
12	77	6,06	15,03	40	14,17	19,81
13	34	7,84	16,53	10	10,00	22,50
14	8	8,33	23,57	-	-	-
15	1	0,00	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

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

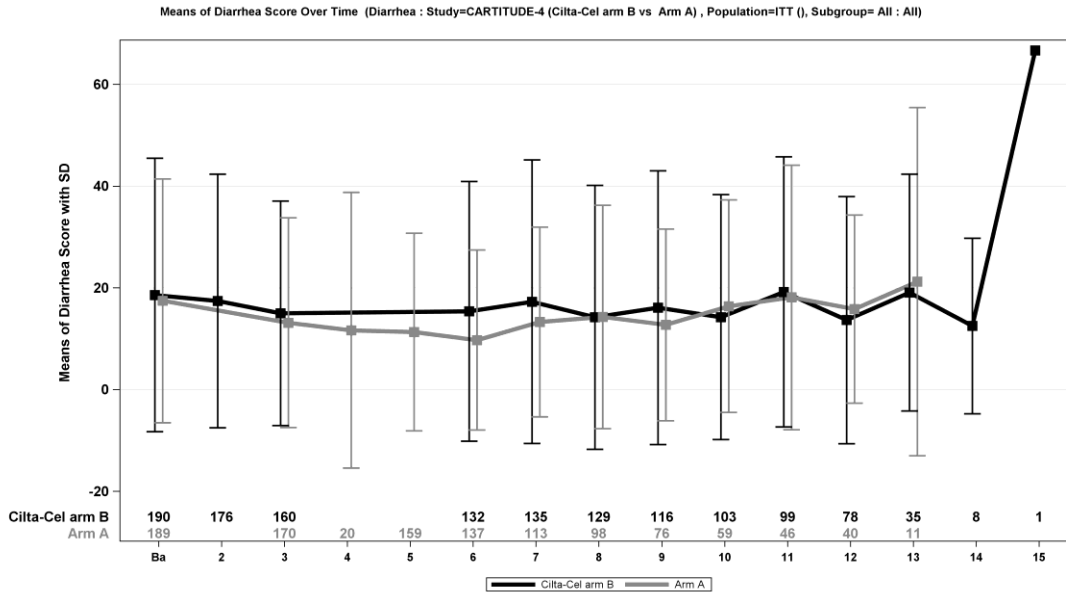
Tabelle 4-58: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	190	18,60	26,88	189	17,46	23,96
2	176	17,42	24,93	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	160	15,00	22,05	170	13,14	20,61
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	11,67	27,09
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	159	11,32	19,43
6	132	15,40	25,52	137	9,73	17,69
7	135	17,28	27,87	113	13,27	18,66
8	129	14,21	25,95	98	14,29	21,93
9	116	16,09	26,91	76	12,72	18,83
10	103	14,24	24,07	59	16,38	20,87
11	99	19,19	26,55	46	18,12	26,02
12	78	13,68	24,29	40	15,83	18,47
13	35	19,05	23,27	11	21,21	34,23
14	8	12,50	17,25	-	-	-
15	1	66,67	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

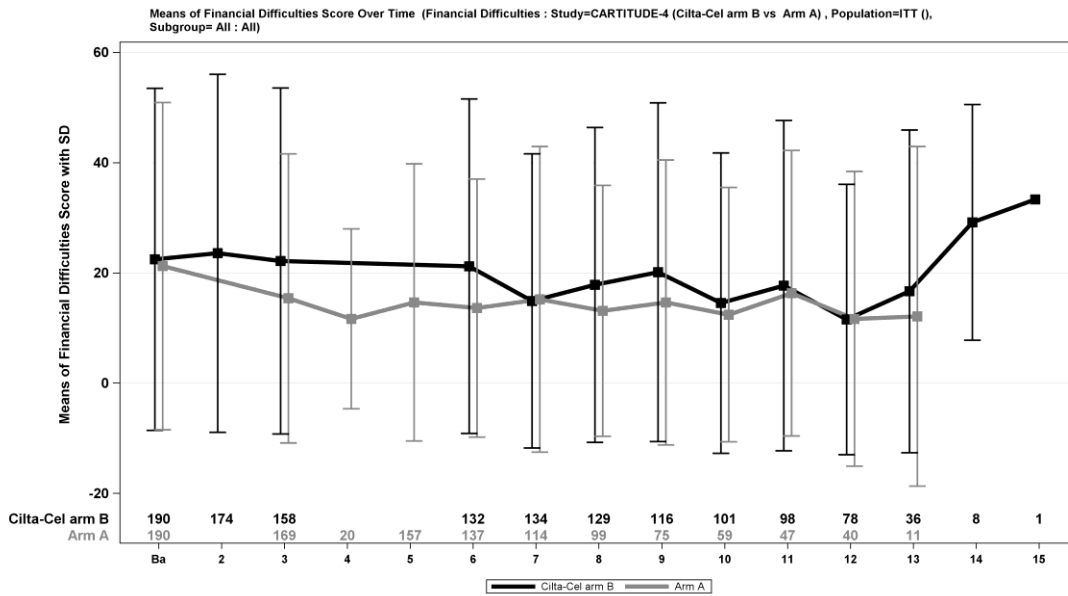
Tabelle 4-59: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	190	22,46	31,03	190	21,23	29,69
2	174	23,56	32,46	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	158	22,15	31,39	169	15,39	26,23
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	11,67	16,31
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	157	14,65	25,13
6	132	21,21	30,34	137	13,63	23,42
7	134	14,93	26,67	114	15,21	27,74
8	129	17,83	28,58	99	13,13	22,75
9	116	20,12	30,73	75	14,67	25,84
10	101	14,52	27,25	59	12,43	23,08
11	98	17,69	29,97	47	16,31	25,89
12	78	11,54	24,52	40	11,67	26,74
13	36	16,67	29,28	11	12,12	30,81
14	8	29,17	21,36	-	-	-
15	1	33,33	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

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

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

CARTITUDE -4	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
Schmerz	121/208 (58,2%)	3,42 [2,69; 6,34]	104/211 (49,3%)	3,02 [2,10; 22,67]	1,46 [0,99; 2,14] p=0,0568	1,19 [0,99; 1,43] p=0,0575	9,40% [-0,20%; 18,90%] p=0,0550	1,21 [0,93; 1,58] p=0,1630
Fatigue	131/208 (63,0%)	5,78 [3,19; 8,31]	93/211 (44,1%)	9,56 [3,06; 28,22]	2,21 [1,49; 3,28] p<0,0001	1,44 [1,20; 1,73] p=0,0001	19,30% [10,00%; 28,70%] p<0,0001	1,40 [1,07; 1,84] p=0,0150
Übelkeit und Erbrechen	39/208 (18,8%)	NA [NA; NA]	27/211 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,89; 2,59] p=0,1170	1,44 [0,91; 2,29] p=0,1234	5,60% [-1,40%; 12,60%] p=0,1184	1,41 [0,86; 2,31] p=0,1761
Dyspnoe	60/208 (28,8%)	39,16 [39,16; NA]	37/211 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,19; 2,96] p=0,0058	1,66 [1,14; 2,40] p=0,0079	11,40% [3,20%; 19,60%] p=0,0061	1,45 [0,96; 2,19] p=0,0796
Insomnie	88/208 (42,3%)	28,58 [8,31; NA]	77/211 (36,5%)	NA [8,74; NA]	1,29 [0,87; 1,91] p=0,1978	1,17 [0,92; 1,49] p=0,2013	6,20% [-3,20%; 15,50%] p=0,1981	1,02 [0,75; 1,39] p=0,8999
Appetitlosigkeit	41/208 (19,7%)	NA [NA; NA]	44/211 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8236	0,96 [0,65; 1,41] p=0,8251	-0,90% [-8,60%; 6,90%] p=0,8246	0,82 [0,54; 1,27] p=0,3800
Obstipation	48/208 (23,1%)	NA [NA; NA]	43/211 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,74; 1,88] p=0,4779	1,14 [0,79; 1,65] p=0,4789	2,90% [-5,10%; 10,80%] p=0,4771	1,04 [0,69; 1,58] p=0,8424
Diarrhoe	64/208 (30,8%)	NA [NA; NA]	60/211 (28,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,74; 1,73] p=0,5555	1,09 [0,81; 1,47] p=0,5583	2,60% [-6,10%; 11,40%] p=0,5569	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9402

CARTITUDE -4	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finanzielle Schwierigkeiten	60/208 (28,8%)	NA [NA; NA]	49/211 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,87; 2,08] p=0,1796	1,25 [0,90; 1,74] p=0,1817	5,80% [-2,70%; 14,30%] p=0,1790	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5197
Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
Schmerz	95/208 (45,7%)	12,35 [9,00; 28,98]	72/211 (34,1%)	NA [10,81; NA]	1,63 [1,10; 2,42] p=0,0145	1,35 [1,06; 1,71] p=0,0153	11,80% [2,40%; 21,20%] p=0,0136	1,05 [0,77; 1,43] p=0,7787
Fatigue	89/208 (42,8%)	22,57 [16,79; 33,71]	59/211 (28,0%)	30,36 [24,44; NA]	1,93 [1,28; 2,89] p=0,0014	1,54 [1,18; 2,02] p=0,0017	15,10% [5,90%; 24,20%] p=0,0012	0,99 [0,71; 1,40] p=0,9675
Übelkeit und Erbrechen	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	18/211 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,94; 3,22] p=0,0794	1,65 [0,94; 2,90] p=0,0833	5,50% [-0,60%; 11,60%] p=0,0776	1,38 [0,76; 2,49] p=0,2909
Dyspnoe	39/208 (18,8%)	NA [NA; NA]	21/211 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,08 [1,18; 3,68] p=0,0095	1,91 [1,15; 3,16] p=0,0123	8,90% [2,20%; 15,60%] p=0,0095	1,43 [0,84; 2,45] p=0,1879
Insomnie	61/208 (29,3%)	NA [38,64; NA]	48/211 (22,7%)	NA [29,31; NA]	1,42 [0,92; 2,21] p=0,1126	1,30 [0,94; 1,81] p=0,1183	6,80% [-1,60%; 15,20%] p=0,1139	0,91 [0,62; 1,33] p=0,6248
Appetitlosigkeit	31/208 (14,9%)	NA [NA; NA]	32/211 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,58; 1,71] p=0,9955	1,00 [0,63; 1,57] p=0,9955	0,00% [-6,80%; 6,80%] p=0,9955	0,69 [0,42; 1,15] p=0,1548
Obstipation	38/208 (18,3%)	NA [NA; NA]	28/211 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,86; 2,49] p=0,1543	1,39 [0,88; 2,19] p=0,1581	5,10% [-1,90%; 12,10%] p=0,1534	0,98 [0,60; 1,62] p=0,9468
Diarrhoe	48/208 (23,1%)	NA [NA; NA]	44/211 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,72; 1,82] p=0,5534	1,12 [0,78; 1,61] p=0,5551	2,40% [-5,60%; 10,40%] p=0,5537	0,84 [0,56; 1,27] p=0,4167
Finanzielle Schwierigkeiten	42/208 (20,2%)	NA [NA; NA]	33/211 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,83; 2,28] p=0,2142	1,30 [0,86; 1,96] p=0,2145	4,70% [-2,70%; 12,00%] p=0,2122	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7685

CARTITUDE -4	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 121 Ereignisse (58,2%) und im Kontrollarm 104 Ereignisse (49,3%). 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 3,42 Monate im Behandlungsarm und 3,02 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,93; 1,58]; p=0,1630).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 131 Ereignisse (63,0%) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (44,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,21 [1,49; 3,28]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,44 [1,20; 1,73]; p=0,0001) und die Risikodifferenz (RD=19,30% [10,00%; 28,70%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,78 Monate im Behandlungsarm und 9,56 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,40 [1,07; 1,84]; p=0,0150).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (18,8%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (12,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,41 [0,86; 2,31]; p=0,1761).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 60 Ereignisse (28,8%) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (17,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,88 [1,19; 2,96]; p=0,0058), das Relative Risiko (RR=1,66 [1,14; 2,40]; p=0,0079) und die Risikodifferenz (RD=11,40% [3,20%; 19,60%]; p=0,0061) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 39,16 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,45 [0,96; 2,19]; p=0,0796).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 88 Ereignisse (42,3%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (36,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 28,58 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,75; 1,39]; p=0,8999).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (19,7%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (20,9%). 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=0,82 [0,54; 1,27]; p=0,3800).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (23,1%) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (20,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,69; 1,58]; p=0,8424).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 64 Ereignisse (30,8%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (28,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,71; 1,45]; p=0,9402).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 60 Ereignisse (28,8%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (23,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,77; 1,66]; p=0,5197).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 95 Ereignisse (45,7%) und im Kontrollarm 72 Ereignisse (34,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,63 [1,10; 2,42]; p=0,0145), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,06; 1,71]; p=0,0153) und die Risikodifferenz (RD=11,80% [2,40%; 21,20%]; p=0,0136) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,35 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,77; 1,43]; p=0,7787).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 89 Ereignisse (42,8%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (28,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,93 [1,28; 2,89]; p=0,0014), das Relative Risiko (RR=1,54 [1,18; 2,02]; p=0,0017) und die Risikodifferenz (RD=15,10% [5,90%; 24,20%]; p=0,0012) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,57 Monate im Behandlungsarm und 30,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,71; 1,40]; p=0,9675).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (13,9%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (8,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,38 [0,76; 2,49]; p=0,2909).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (18,8%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (10,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,08 [1,18; 3,68]; p=0,0095), das Relative Risiko (RR=1,91 [1,15; 3,16]; p=0,0123) und die Risikodifferenz (RD=8,90% [2,20%; 15,60%]; p=0,0095) 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 [0,84; 2,45]; p=0,1879).

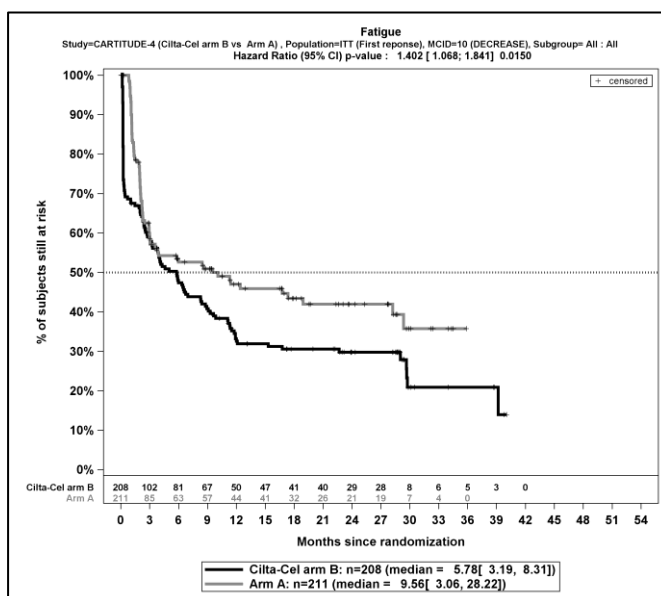
Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (29,3%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (22,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,62; 1,33]; p=0,6248).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (14,9%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (15,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,42; 1,15]; p=0,1548).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 38 Ereignisse (18,3%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (13,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,60; 1,62]; p=0,9468).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (23,1%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (20,9%). 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=0,84 [0,56; 1,27]; p=0,4167).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (20,2%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (15,6%). 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=0,93 [0,59; 1,48]; p=0,7685).



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für *Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

CARTITUDE -4	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
2. Datenschnitt (01.05.2024)								
Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
Schmerz	88/208 (42,3%)	28,48 [16,92; NA]	83/211 (39,3%)	29,14 [5,91; 34,92]	1,13 [0,77; 1,67] p=0,5337	1,08 [0,85; 1,35] p=0,5332	3,00% [-6,40%; 12,40%] p=0,5333	0,86 [0,63; 1,16] p=0,3274
Fatigue	109/208 (52,4%)	3,94 [3,38; 11,47]	118/211 (55,9%)	2,92 [2,04; 5,88]	0,87 [0,59; 1,28] p=0,4745	0,94 [0,79; 1,12] p=0,4716	-3,50% [-12,90%; 6,00%] p=0,4714	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0573
Übelkeit und Erbrechen	68/208 (32,7%)	NA [28,58; NA]	58/211 (27,5%)	35,65 [35,65; NA]	1,28 [0,84; 1,96] p=0,2557	1,18 [0,89; 1,58] p=0,2543	5,10% [-3,60%; 13,70%] p=0,2520	0,92 [0,64; 1,31] p=0,6313
Dyspnoe	91/208 (43,8%)	22,24 [9,36; NA]	88/211 (41,7%)	12,19 [5,78; 32,20]	1,10 [0,74; 1,63] p=0,6332	1,05 [0,85; 1,31] p=0,6318	2,30% [-7,00%; 11,60%] p=0,6318	0,83 [0,61; 1,12] p=0,2203
Insomnie	78/208 (37,5%)	38,90 [22,44; NA]	87/211 (41,2%)	11,27 [5,88; NA]	0,86 [0,58; 1,28] p=0,4631	0,91 [0,72; 1,16] p=0,4619	-3,50% [-13,00%; 5,90%] p=0,4623	0,66 [0,48; 0,91] p=0,0108
Appetitlosigkeit	69/208 (33,2%)	39,92 [28,68; NA]	61/211 (28,9%)	NA [17,68; NA]	1,22 [0,81; 1,85] p=0,3492	1,15 [0,86; 1,52] p=0,3482	4,20% [-4,60%; 13,10%] p=0,3477	0,90 [0,63; 1,27] p=0,5489
Obstipation	62/208 (29,8%)	NA [33,38; NA]	88/211 (41,7%)	11,79 [5,78; NA]	0,60 [0,40; 0,90] p=0,0130	0,72 [0,55; 0,94] p=0,0140	-11,80% [-21,00%; -2,60%] p=0,0121	0,51 [0,37; 0,71] p<0,0001
Diarrhoe	72/208 (34,6%)	34,00 [28,52; NA]	56/211 (26,5%)	NA [22,96; NA]	1,47 [0,97; 2,23] p=0,0704	1,31 [0,98; 1,75] p=0,0717	8,20% [-0,60%; 17,00%] p=0,0693	1,00 [0,70; 1,43] p=0,9808
Finanzielle Schwierigkeiten	54/208 (26,0%)	NA [NA; NA]	38/211 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,97; 2,45] p=0,0643	1,42 [0,97; 2,06] p=0,0694	7,50% [-0,50%; 15,50%] p=0,0657	1,25 [0,82; 1,90] p=0,2943

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

CARTITUDE -4	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
Schmerz	30/208 (14,4%)	NA [NA; NA]	34/211 (16,1%)	NA [34,89; NA]	0,87 [0,51; 1,49] p=0,6179	0,89 [0,57; 1,40] p=0,6177	-1,80% [-8,60%; 5,10%] p=0,6168	0,63 [0,38; 1,04] p=0,0690
Fatigue	56/208 (26,9%)	NA [34,20; NA]	65/211 (30,8%)	NA [11,79; NA]	0,82 [0,54; 1,26] p=0,3677	0,87 [0,65; 1,17] p=0,3661	-4,00% [-12,60%; 4,60%] p=0,3654	0,59 [0,41; 0,85] p=0,0050
Übelkeit und Erbrechen	19/208 (9,1%)	NA [NA; NA]	24/211 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,41; 1,47] p=0,4322	0,80 [0,45; 1,41] p=0,4351	-2,30% [-8,10%; 3,50%] p=0,4325	0,48 [0,26; 0,89] p=0,0208
Dyspnoe	32/208 (15,4%)	NA [NA; NA]	48/211 (22,7%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,38; 1,02] p=0,0574	0,68 [0,45; 1,02] p=0,0601	-7,30% [-14,90%; 0,20%] p=0,0562	0,43 [0,28; 0,69] p=0,0004
Insomnie	36/208 (17,3%)	NA [NA; NA]	37/211 (17,5%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,60; 1,62] p=0,9424	0,98 [0,65; 1,50] p=0,9425	-0,30% [-7,60%; 7,10%] p=0,9427	0,69 [0,43; 1,10] p=0,1209
Appetitlosigkeit	21/208 (10,1%)	NA [NA; NA]	16/211 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,69; 2,72] p=0,3622	1,33 [0,72; 2,47] p=0,3646	2,50% [-2,90%; 8,00%] p=0,3629	0,94 [0,49; 1,82] p=0,8668
Obstipation	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	45/211 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,29; 0,83] p=0,0071	0,54 [0,34; 0,86] p=0,0090	-9,80% [-16,90%; -2,70%] p=0,0069	0,38 [0,23; 0,63] p=0,0002
Diarrhoe	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	21/211 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,81; 2,65] p=0,2083	1,40 [0,83; 2,38] p=0,2112	4,00% [-2,20%; 10,20%] p=0,2083	0,89 [0,50; 1,57] p=0,6863
Finanzielle Schwierigkeiten	30/208 (14,4%)	NA [NA; NA]	16/211 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,07; 3,83] p=0,0271	1,90 [1,06; 3,39] p=0,0310	6,80% [0,80%; 12,80%] p=0,0265	1,39 [0,75; 2,56] p=0,2955

CARTITUDE -4	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Die Auswertung erfolgt innerhalb der 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) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 88 Ereignisse (42,3%) und im Kontrollarm 83 Ereignisse (39,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 28,48 Monate im Behandlungsarm und 29,14 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,63; 1,16]; p=0,3274).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 109 Ereignisse (52,4%) und im Kontrollarm 118 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 3,94 Monate im Behandlungsarm und 2,92 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,59; 1,01]; p=0,0573).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (32,7%) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (27,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 35,65 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,64; 1,31]; p=0,6313).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 91 Ereignisse (43,8%) und im Kontrollarm 88 Ereignisse (41,7%). 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 22,24 Monate im Behandlungsarm und 12,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,61; 1,12]; p=0,2203).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 78 Ereignisse (37,5%) und im Kontrollarm 87 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 38,90 Monate im Behandlungsarm und 11,27 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,66 [0,48; 0,91]; p=0,0108).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 69 Ereignisse (33,2%)

und im Kontrollarm 61 Ereignisse (28,9%). 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 39,92 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,63; 1,27]; p=0,5489).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (29,8%) und im Kontrollarm 88 Ereignisse (41,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,60 [0,40; 0,90]; p=0,0130), das Relative Risiko (RR=0,72 [0,55; 0,94]; p=0,0140) und die Risikodifferenz (RD=-11,80% [-21,00%; -2,60%]; p=0,0121) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 11,79 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,51 [0,37; 0,71]; p<0,0001).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 72 Ereignisse (34,6%) und im Kontrollarm 56 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 beträgt 34,00 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,70; 1,43]; p=0,9808).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 54 Ereignisse (26,0%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (18,0%). 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=1,25 [0,82; 1,90]; p=0,2943).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 30 Ereignisse (14,4%) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (16,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,38; 1,04]; p=0,0690).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (26,9%) und im Kontrollarm 65 Ereignisse (30,8%). 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,59 [0,41; 0,85]; p=0,0050).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (9,1%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (11,4%). 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,48 [0,26; 0,89]; p=0,0208).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (15,4%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (22,7%). 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,43 [0,28; 0,69]; p=0,0004).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 36 Ereignisse (17,3%) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (17,5%). 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=0,69 [0,43; 1,10]; p=0,1209).

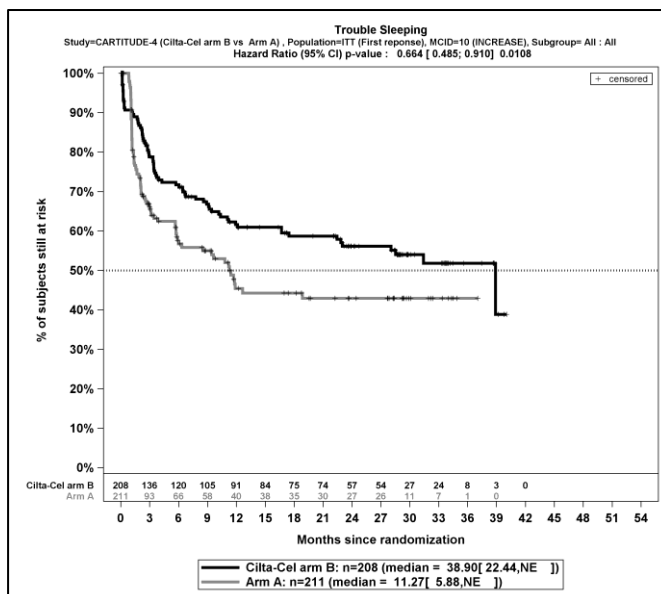
Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (10,1%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (7,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben 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=0,94 [0,49; 1,82]; p=0,8668).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (11,5%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (21,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,49 [0,29; 0,83]; p=0,0071), das Relative Risiko (RR=0,54 [0,34; 0,86]; p=0,0090) und die Risikodifferenz (RD=-9,80% [-16,90%; -2,70%]; p=0,0069)

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=0,38 [0,23; 0,63]; p=0,0002).

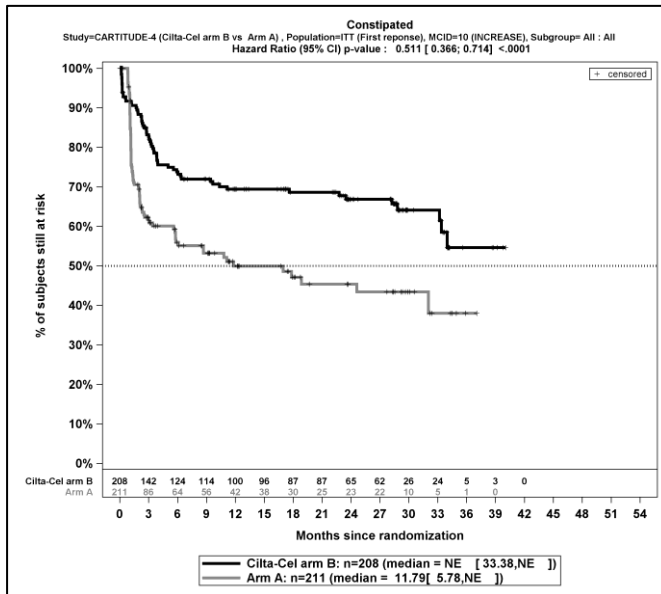
Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (13,9%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (10,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine 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=0,89 [0,50; 1,57]; p=0,6863).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 30 Ereignisse (14,4%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (7,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,03 [1,07; 3,83]; p=0,0271), das Relative Risiko (RR=1,90 [1,06; 3,39]; p=0,0310) und die Risikodifferenz (RD=6,80% [0,80%; 12,80%]; p=0,0265) 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 [0,75; 2,56]; p=0,2955).



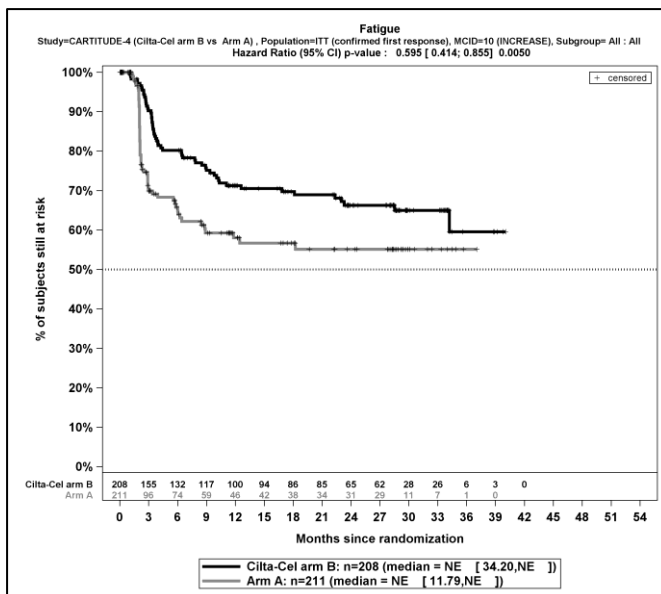
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für *Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



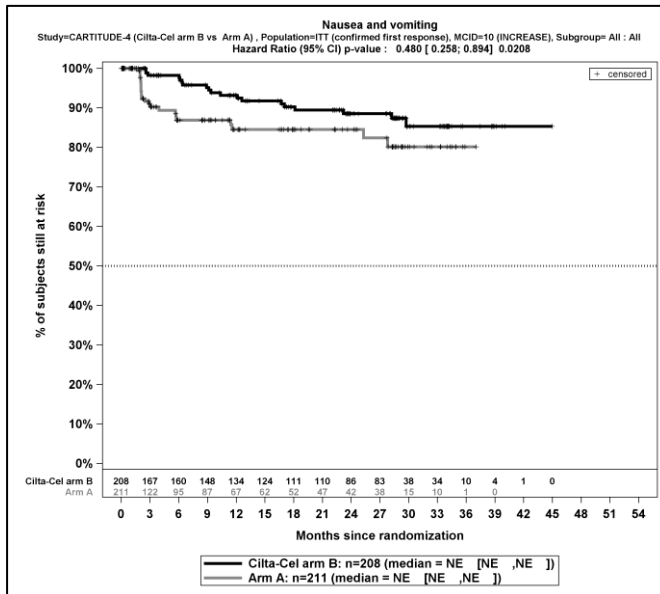
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für *Obstipation – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



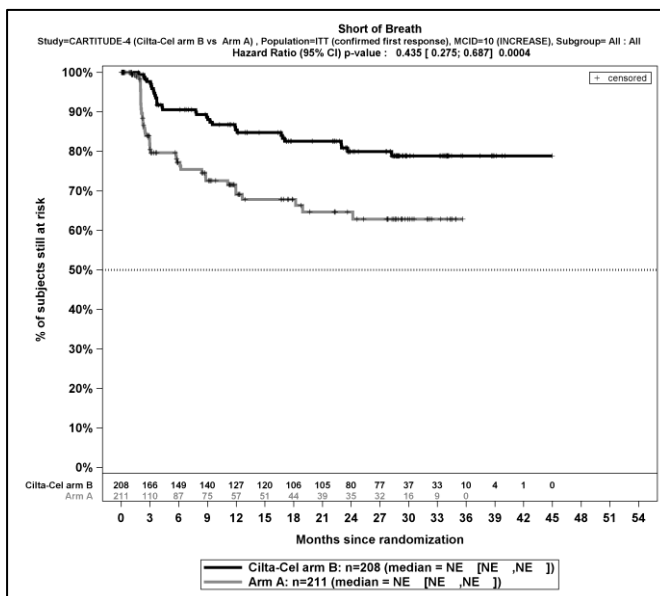
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für *Fatigue – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



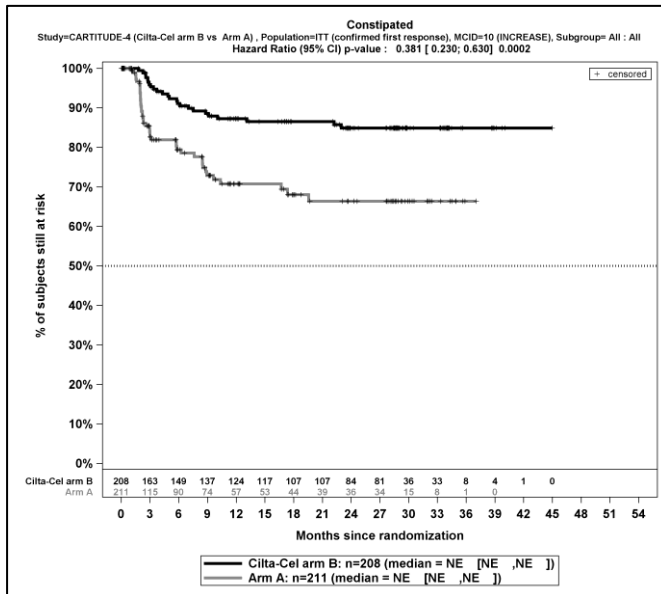
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für *Dyspnoe – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für *Obstipation – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.9 Morbidität – MySim-Q Total Symptom Score – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Morbidität – MySim-Q Total Symptom Score

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	<p>Der MySim-Q ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung von Symptomen und Einschränkungen von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit innovativen Therapien behandelt werden. Der MySim-Q umfasst insgesamt 17 Items, welche jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = bestmöglicher Zustand bis 4 = schlechtmöglicher Zustand) bewertet werden. 11 Items adressieren die Symptome Schmerz, Neuropathie, Fatigue, Verdauung und kognitive Einschränkungen, welche in Form des Total Symptom Scores als Durchschnitt der Werte für die 5 Symptombereiche zusammengefasst werden. Den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität wird der Total Symptom Score zugeordnet.</p> <p>Die Änderungen im Total Symptom Score werden operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zur Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments MySim-Q durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Studienteilnehmer im Interventionsarm unter Ciltacel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von 72 Stunden vor Apherese (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 des 1. Zyklus der Überbrückungstherapie (vor der Behandlung) ○ An Tag 1 der Konditionierungstherapie (vor der Behandlung) ○ An den Tagen 28, 112, 196 und 280 nach der Infusion mit Ciltacel ○ Anschließend alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression • Für Studienteilnehmer im Kontrollarm unter DPd: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. bis 4. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 7, 10, und 13 ○ Anschließend in jedem 6. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression • Für Studienteilnehmer im Kontrollarm unter PVd: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. bis 5. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 9, 13, und 17

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anschließend in jedem 8. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression <p><i>Auswertungen:</i> Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden mittels Responderanalysen ausgewertet. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Für die Auswertung wird der Total Symptom Score auf eine Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkten skaliert. Anschließend wird als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung oder Verschlechterung eine klinische Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten (ca. 15% der Skalenspannbreite) eingesetzt. Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierung:</i> 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. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
<p>Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; MySim-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; Pvd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – MySim-Q 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
CARTITUDE-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MySim-Q Total Symptom Score* für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes MySim-Q untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen. In beiden Darstellungen werden grundsätzlich diejenigen Studienteilnehmer erwartet, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichen, bevor der Zeitpunkt des Datenschnittes bzw. das Studienende erreicht ist. Die Anzahl der erwarteten Fragebögen in der ITT-Population wird ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der Auswertung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt über die Studienteilnehmer, die unter Beobachtung stehen. Unter Beobachtung ist definiert als diejenigen Studienteilnehmer, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben.

Somit werden in der Darstellung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht ausschließlich Fragebögen von Studienteilnehmern erwartet, für die es protokollgemäß vorgesehen ist Fragebögen zu beantworten während in der Darstellung der Rücklaufquoten für die ITT-Population (exklusive verstorbene Studienteilnehmer) auch Fragebögen von Studienteilnehmer erwartet werden, für die gemäß Studienprotokoll keine Erhebung von patientenberichteten Endpunkten mehr vorgesehen ist. Die Rücklaufquote auf Basis der unter Beobachtung stehenden Population stellt daher die aussagekräftigere Rücklaufquote zur Bewertung des

Endpunktes *MySim-Q Total Symptom Score* dar. Tabelle 4-64 stellt für das Instrument *MySim-Q* die Rücklaufquoten für den 2. Datenschnitt dar.

Tabelle 4-5 in Kapitel 4.2.5.2.4 ist zu entnehmen, welche Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte je Behandlungsarm den Erhebungszeitpunkten zugeordnet sind.

Tabelle 4-64: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments – *MySim-Q Total Symptom Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a				Rücklaufquoten ITT-Population^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	208		211		208		211	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
					185/208 (88,9%)		174/211 (82,5%)	
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
1	208	191 (91,8%)	209	183 (87,6%)	208	191 (91,8%)	211	183 (86,7%)
2	207	175 (84,5%)	N/A ^c	N/A ^c	208	175 (84,1%)	N/A ^c	N/A ^c
3	180	160 (88,9%)	200	169 (84,5%)	203	160 (78,8%)	208	169 (81,3%)
4	N/A ^c	N/A ^c	21 ^d	20 (95,2%)	N/A ^c	N/A ^c	26 ^d	20 (76,9%)
5	N/A ^c	N/A ^c	187	159 (85,0%)	N/A ^c	N/A ^c	208	159 (76,4%)
6	173	132 (76,3%)	161	137 (85,1%)	199	132 (66,3%)	205	137 (66,8%)
7	166	134 (80,7%)	128	114 (89,1%)	184	134 (72,8%)	187	114 (61,0%)
8	162	128 (79,0%)	112	99 (88,4%)	182	128 (70,3%)	184	99 (53,8%)
9	155	116 (74,8%)	93	76 (81,7%)	177	116 (65,5%)	175	76 (43,4%)
10	140	102 (72,9%)	74	58 (78,4%)	172	102 (59,3%)	161	58 (36,0%)
11	130	99 (76,2%)	57	46 (80,7%)	166	99 (59,6%)	143	46 (32,2%)

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a				Rücklaufquoten ITT-Population^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
12	116	78 (67,2%)	48	40 (83,3%)	157	78 (49,7%)	132	40 (30,3%)
13	51	36 (70,6%)	13	11 (84,6%)	83	36 (43,4%)	67	11 (16,4%)
14	11	8 (72,7%)	1	0 (0,0%)	20	8 (40,0%)	11	0 (0,0%)
15	2	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)

a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

c: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

d: Gemäß Tabelle 4-5 wird zum Erhebungszeitpunkt 4 ausschließlich von Patienten, die PVd im in Kontrollarm erhalten haben, eine Erhebung erwartet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes MySIM-Q zu Baseline in beiden Armen ca. 90 % (91,8% im Ciltacel-Arm, 87,6% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 (siehe Tabelle 4-5) für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument MySIM-Q vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 174 Studienteilnehmer (82,5%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Die Responderanalyse zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung ist im Kontext der zur bewertenden CAR-T-Zelltherapie Ciltacel mit Limitationen verbunden. Ereignissen in der frühen Phase der Beobachtung wird ein unverhältnismäßig großes Gewicht beigemessen und entsprechend fokussiert die Analyse kurzfristige Veränderungen infolge der Infusion. Aufgrund des Vergleichs der einmaligen Infusion mit Ciltacel gegenüber der dauerhaften Verabreichung der Vergleichstherapien DPd und PVd ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist. Die erstmalige bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren.

Die medianen Nachbeobachtungsdauern zum 2. Datenschnitt unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument MySIm-Q (Ciltacel: 23,43 Monate, DPD/PVd: 8,58 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression und damit in Zusammenhang stehenden sinkenden Rücklaufquoten sein. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiten sind die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung* als auch die *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung* sinnvoll interpretierbar, da die Ereignisse beider Endpunkte überwiegend eintreten, bevor die medianen Nachbeobachtungsdauern in den jeweiligen Studienarmen erreicht sind.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *MySIm-Q Total Symptom Score* in der Studie CARTITUDE-4 als hoch anzusehen. Der Endpunkt *MySIm-Q Total Symptom Score* ist in der Studie CARTITUDE-4 mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

4.3.1.3.1.9.1 Morbidität – MySIm-Q Total Symptom Score– Verlaufswerte

Für die Studie CARTITUDE-4 werden in Tabelle 4-65 und in Abbildung 4-28 die Verlaufswerte für den Endpunkt *MySIm-Q Total Symptom Score* dargestellt.

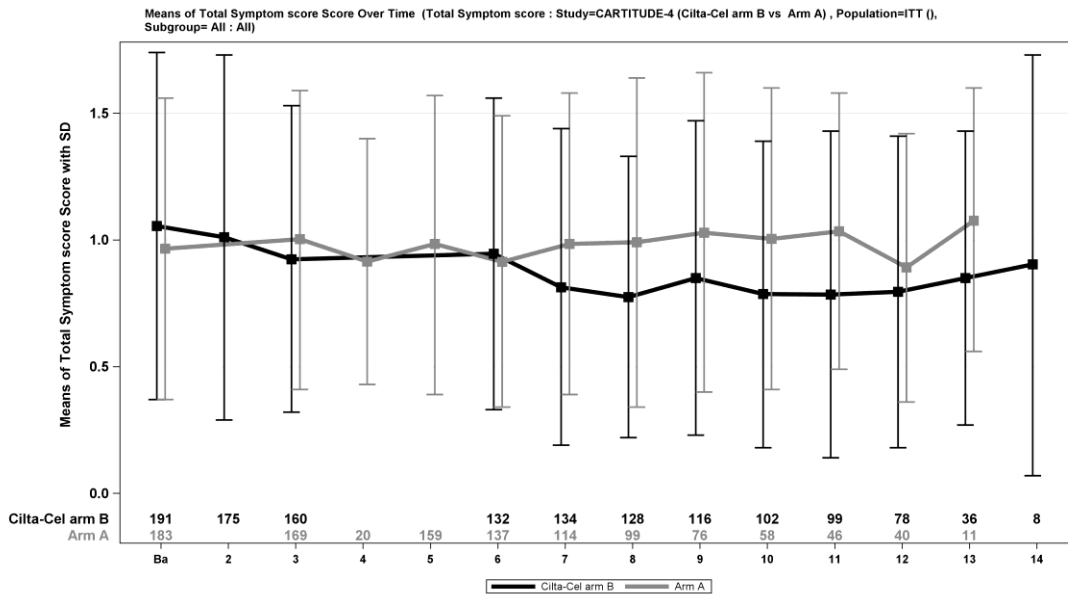
Tabelle 4-65: Verlaufswerte für den Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	191	1,06	0,69	183	0,97	0,60
2	175	1,01	0,72	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	160	0,92	0,61	169	1,00	0,59
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	0,92	0,48
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	159	0,98	0,59
6	132	0,95	0,62	137	0,91	0,58
7	134	0,81	0,62	114	0,99	0,59
8	128	0,78	0,55	99	0,99	0,65
9	116	0,85	0,62	76	1,03	0,63
10	102	0,79	0,61	58	1,00	0,59
11	99	0,79	0,65	46	1,03	0,55
12	78	0,80	0,61	40	0,89	0,53
13	36	0,85	0,58	11	1,08	0,52
14	8	0,90	0,83	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-28: Verlaufswerte für den Endpunkt MySim-Q Total Symptom Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

4.3.1.3.1.9.2 Morbidität – MySim-Q Total Symptom Score – ResponderanalysenTabelle 4-66: Ergebnisse für Morbidität – *MySim-Q Total Symptom Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-4	41/208 (19,7%)	NA [NA; NA]	19/211 (9,0%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,44; 4,77] p=0,0012	2,24 [1,35; 3,71] p=0,0018	11,00% [4,40%; 17,60%] p=0,0010	1,62 [0,93; 2,81] p=0,0884
MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-4	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	8/211 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,80 [1,19; 6,58] p=0,0151	2,60 [1,17; 5,81] p=0,0194	6,00% [1,20%; 10,70%] p=0,0140	1,69 [0,74; 3,87] p=0,2164
MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-4	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	31/211 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,42; 1,34] p=0,3386	0,79 [0,48; 1,29] p=0,3382	-3,20% [-9,60%; 3,30%] p=0,3361	0,52 [0,30; 0,89] p=0,0183
MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-4	6/208 (2,9%)	NA [NA; NA]	14/211 (6,6%)	NA [35,65; NA]	0,42 [0,16; 1,12] p=0,0757	0,44 [0,17; 1,13] p=0,0863	-3,70% [-7,80%; 0,40%] p=0,0739	0,24 [0,09; 0,68] p=0,0068
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an. Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p>								

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

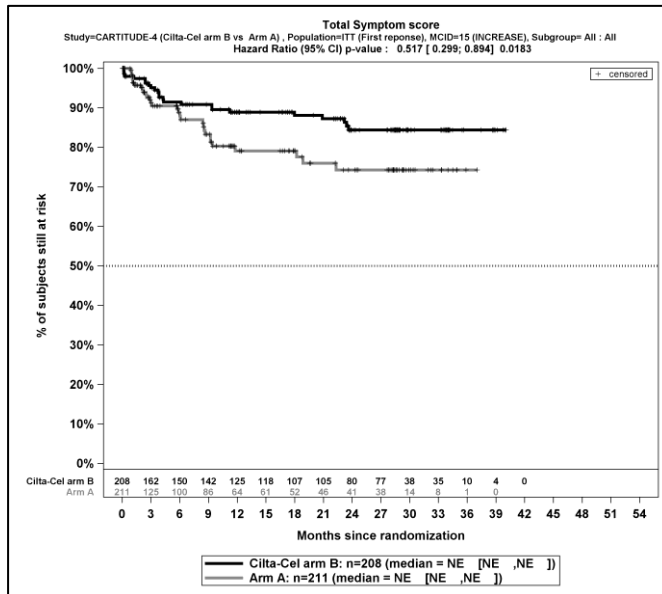
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MySIIm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (19,7%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (9,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,62 [1,44; 4,77]; p=0,0012), das Relative Risiko (RR=2,24 [1,35; 3,71]; p=0,0018) und die Risikodifferenz (RD=11,00% [4,40%; 17,60%]; p=0,0010) 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=1,62 [0,93; 2,81]; p=0,0884).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (9,6%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (3,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,80 [1,19; 6,58]; p=0,0151), das Relative Risiko (RR=2,60 [1,17; 5,81]; p=0,0194) und die Risikodifferenz (RD=6,00% [1,20%; 10,70%]; p=0,0140) 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=1,69 [0,74; 3,87]; p=0,2164).

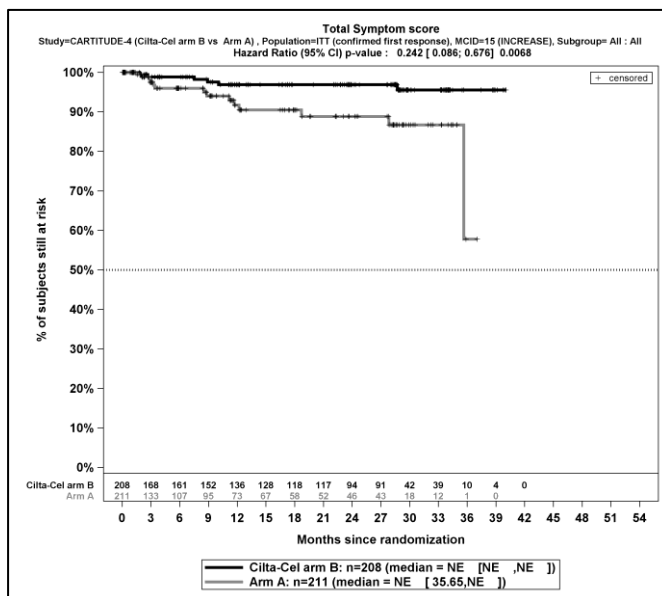
Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (11,5%) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (14,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,52 [0,30; 0,89]; p=0,0183).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (2,9%) und im Kontrollarm 14 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,24 [0,09; 0,68]; p=0,0068).



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für *MySim-Q Total Symptom Score* – *Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für *MySim-Q Total Symptom Score* – *Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.10 Morbidität – PGIS – RCT

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Morbidität – PGIS

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	<p>Der PGIS ist ein patientenberichtetes, generisches Instrument, das krankheitsübergreifend zur Beurteilung der Schwere einer bestimmten Erkrankung eingesetzt wird. Anhand eines Items wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala die Wahrnehmung der Schwere des Multiplen Myeloms durch den Patienten erfasst, wobei eine Bewertung von 1 „normal, überhaupt nicht krank“ und eine Einschätzung von 5 „schwer krank“ entspricht.</p> <p>Die Änderung im Schweregrad der Krankheitssymptomatik unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments PGIS durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Studienteilnehmer im Interventionsarm unter Ciltacel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von 72 Stunden vor Apherese (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 des 1. Zyklus der Überbrückungstherapie (vor der Behandlung) ○ An Tag 1 der Konditionierungstherapie (vor der Behandlung) ○ An den Tagen 28, 112, 196 und 280 nach der Infusion mit Ciltacel ○ Anschließend alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression • Für Studienteilnehmer im Kontrollarm unter DPd: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. bis 4. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 7, 10, und 13 ○ Anschließend in jedem 6. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression • Für Studienteilnehmer im Kontrollarm unter PVD: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. bis 5. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 9, 13, und 17 ○ Anschließend in jedem 8. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression <p><i>Auswertungen:</i></p> <p>Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden mittels Responderanalysen ausgewertet. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Als klinisch relevanter Schwellenwert für eine</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Verbesserung oder Verschlechterung wird eine klinische Relevanzschwelle von ≥ 1 Punkt (ca. 15% der Skalenspannbreite) eingesetzt.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierungen:</i></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 Index-Zeitpunkt zensiert. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
<p>Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; PGIS: Patient Global Impression of Severity; Pvd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – PGIS 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
CARTITUDE-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *PGIS* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt *PGIS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PGIS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PGIS* für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *PGIS* untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen. In beiden Darstellungen werden grundsätzlich diejenigen Studienteilnehmer erwartet, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichen, bevor der Zeitpunkt des Datenschnittes bzw. das Studienende erreicht ist. Die Anzahl der erwarteten Fragebögen in der ITT-Population wird ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der Auswertung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt über die Studienteilnehmer, die unter Beobachtung stehen. Unter Beobachtung ist definiert als diejenigen Studienteilnehmer, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben.

Somit werden in der Darstellung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht ausschließlich Fragebögen von Studienteilnehmern erwartet, für die es protokollgemäß vorgesehen ist Fragebögen zu beantworten während in der Darstellung der Rücklaufquoten für die ITT-Population (exklusive verstorbene Studienteilnehmer) auch Fragebögen von Studienteilnehmer erwartet werden, für die gemäß Studienprotokoll keine Erhebung von patientenberichteten Endpunkten mehr vorgesehen ist. Die Rücklaufquote auf Basis der unter Beobachtung stehenden Population stellt daher die aussagekräftigere Rücklaufquote zur Bewertung des Endpunktes *PGIS* dar. Tabelle 4-69 stellt für das Instrument *PGIS* die Rücklaufquoten für den 2. Datenschnitt dar.

Tabelle 4-5 in Abschnitt 4.2.5.2.4 ist zu entnehmen, welche Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte je Behandlungsarm den Erhebungszeitpunkten zugeordnet sind.

Tabelle 4-69: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments – *PGIS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	208		211		208		211	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
	185/208 (88,9%)		178/211 (84,4%)					
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
1	208	191 (91,8%)	209	190 (90,9%)	208	191 (91,8%)	211	190 (90,0%)
2	207	175 (84,5%)	N/A ^c	N/A ^c	208	175 (84,1%)	N/A ^c	N/A ^c
3	180	161 (89,4%)	200	172 (86,0%)	203	161 (79,3%)	208	172 (82,7%)
4	N/A ^c	N/A ^c	21 ^d	20 (95,2%)	N/A ^c	N/A ^c	26 ^d	20 (76,9%)
5	N/A ^c	N/A ^c	187	161 (86,1%)	N/A ^c	N/A ^c	208	161 (77,4%)
6	173	135 (78,0%)	161	138 (85,7%)	199	135 (67,8%)	205	138 (67,3%)
7	166	135 (81,3%)	128	115 (89,8%)	184	135 (73,4%)	187	115 (61,5%)
8	162	130 (80,2%)	112	100 (89,3%)	182	130 (71,4%)	184	100 (54,3%)
9	155	116 (74,8%)	93	76 (81,7%)	177	116 (65,5%)	175	76 (43,4%)
10	140	103 (73,6%)	74	59 (79,7%)	172	103 (59,9%)	161	59 (36,6%)
11	130	99 (76,2%)	57	48 (84,2%)	166	99 (59,6%)	143	48 (33,6%)

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a				Rücklaufquoten ITT-Population^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	208		211		208		211	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
					185/208 (88,9%)		178/211 (84,4%)	
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
12	116	79 (68,1%)	48	40 (83,3%)	157	79 (50,3%)	132	40 (30,3%)
13	51	36 (70,6%)	13	11 (84,6%)	83	36 (43,4%)	67	11 (16,4%)
14	11	8 (72,7%)	1	0 (0,0%)	20	8 (40,0%)	11	0 (0,0%)
15	2	1 (50,0%)	0	0 (0,0%)	3	1 (33,3%)	0	0 (0,0%)
<p>a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>c: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.</p> <p>d: Gemäß Tabelle 4-5 wird zum Erhebungszeitpunkt 4 ausschließlich von Patienten, die PVd im in Kontrollarm erhalten haben, eine Erhebung erwartet.</p> <p>Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucl; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes PGIS zu Baseline in beiden Armen über 90% (91,8% im Ciltacel-Arm, 90,9% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 (siehe Tabelle 4-5) für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument PGIS vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 178 Studienteilnehmer (84,4%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Die Responderanalyse zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung ist im Kontext der zur bewertenden CAR-T-Zelltherapie Ciltacel mit Limitationen verbunden. Ereignissen in der frühen Phase der Beobachtung wird ein unverhältnismäßig großes Gewicht beigemessen und entsprechend fokussiert die Analyse kurzfristige Veränderungen infolge der Infusion. Aufgrund des Vergleichs der einmaligen Infusion mit Ciltacel gegenüber der dauerhaften Verabreichung der Vergleichstherapien DPd und PVd ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist. Die erstmalige bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren.

Die medianen Nachbeobachtungsdauern zum 2. Datenschnitt unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *PGIS* (Ciltacel: 23,46 Monate, DPd/PVd: 8,53 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression und damit in Zusammenhang stehenden sinkenden Rücklaufquoten sein. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiten sind die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung* als auch die *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung* sinnvoll interpretierbar, da die Ereignisse beider Endpunkte überwiegend eintreten, bevor die medianen Nachbeobachtungsdauern in den jeweiligen Studienarmen erreicht sind.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PGIS* in der Studie CARTITUDE-4 als hoch anzusehen. Der Endpunkt *PGIS* ist in der Studie CARTITUDE-4 mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

4.3.1.3.1.10.1 Morbidität – PGIS – Verlaufswerte

Für die Studie CARTITUDE-4 werden in Tabelle 4-70 und in Abbildung 4-31 die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGIS* dargestellt.

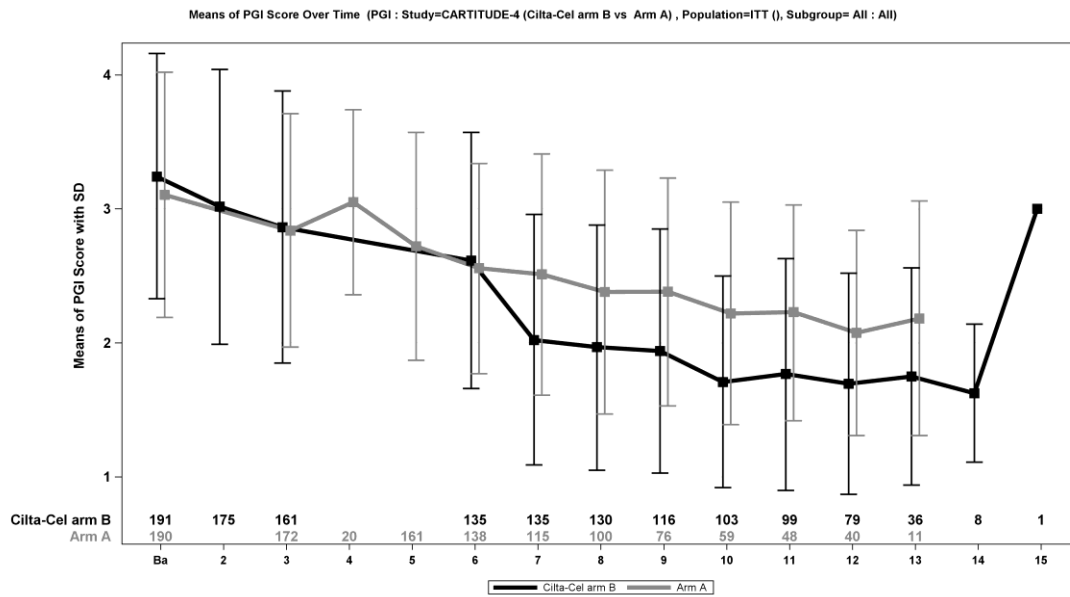
Tabelle 4-70: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGIS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	191	3,24	0,92	190	3,11	0,91
2	175	3,02	1,03	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	161	2,86	1,02	172	2,84	0,87
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	3,05	0,69
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	161	2,72	0,85
6	135	2,62	0,95	138	2,56	0,78
7	135	2,02	0,93	115	2,51	0,90
8	130	1,97	0,91	100	2,38	0,91
9	116	1,94	0,91	76	2,38	0,85
10	103	1,71	0,79	59	2,22	0,83
11	99	1,77	0,87	48	2,23	0,81
12	79	1,70	0,82	40	2,08	0,76
13	36	1,75	0,81	11	2,18	0,87
14	8	1,63	0,52	-	-	-
15	1	3,00	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-31: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGIS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

4.3.1.3.1.10.2 Morbidität – PGIS – ResponderanalysenTabelle 4-71: Ergebnisse für Morbidität – *PGIS* ≥ *Schwellenwert 1 Punkt* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
PGIS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt								
CARTITUDE-4	151/208 (72,6%)	2,99 [2,66; 3,61]	115/211 (54,5%)	3,06 [2,20; 6,41]	2,19 [1,47; 3,29] p=0,0001	1,34 [1,15; 1,56] p=0,0002	18,40% [9,20%; 27,60%] p<0,0001	1,38 [1,07; 1,76] p=0,0112
PGIS – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt								
CARTITUDE-4	126/208 (60,6%)	9,00 [6,83; 10,38]	73/211 (34,6%)	11,79 [9,40; NA]	2,92 [1,96; 4,36] p<0,0001	1,76 [1,42; 2,18] p<0,0001	26,20% [16,90%; 35,40%] p<0,0001	1,32 [0,98; 1,76] p=0,0656
PGIS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt								
CARTITUDE-4	51/208 (24,5%)	NA [NA; NA]	48/211 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,71; 1,73] p=0,6612	1,08 [0,76; 1,53] p=0,6615	1,80% [-6,40%; 10,00%] p=0,6616	0,94 [0,63; 1,41] p=0,7795
PGIS – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt								
CARTITUDE-4	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	24/211 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,29; 1,13] p=0,1043	0,60 [0,32; 1,12] p=0,1097	-4,60% [-10,10%; 0,90%] p=0,1027	0,50 [0,26; 0,98] p=0,0431
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der</p>								

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

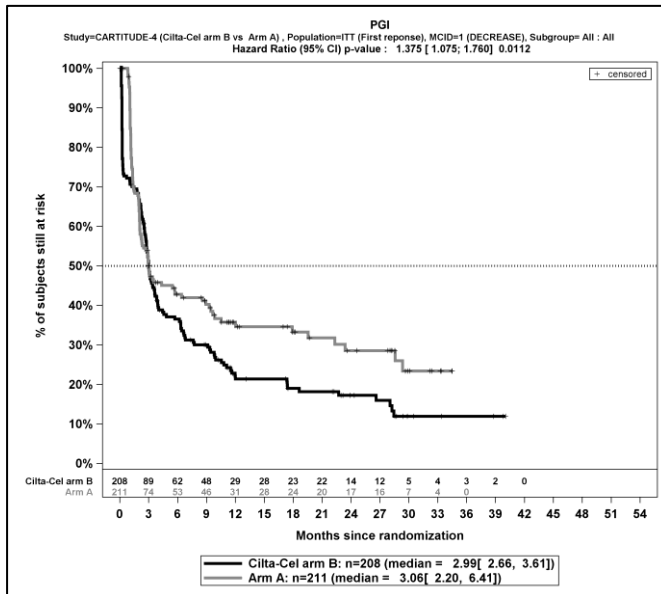
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt* im Behandlungsarm 151 Ereignisse (72,6%) und im Kontrollarm 115 Ereignisse (54,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,19 [1,47; 3,29]; p=0,0001), das Relative Risiko (RR=1,34 [1,15; 1,56]; p=0,0002) und die Risikodifferenz (RD=18,40% [9,20%; 27,60%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,99 Monate im Behandlungsarm und 3,06 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,38 [1,07; 1,76]; p=0,0112).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt* im Behandlungsarm 126 Ereignisse (60,6%) und im Kontrollarm 73 Ereignisse (34,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,92 [1,96; 4,36]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,76 [1,42; 2,18]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=26,20% [16,90%; 35,40%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,00 Monate im Behandlungsarm und 11,79 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,98; 1,76]; p=0,0656).

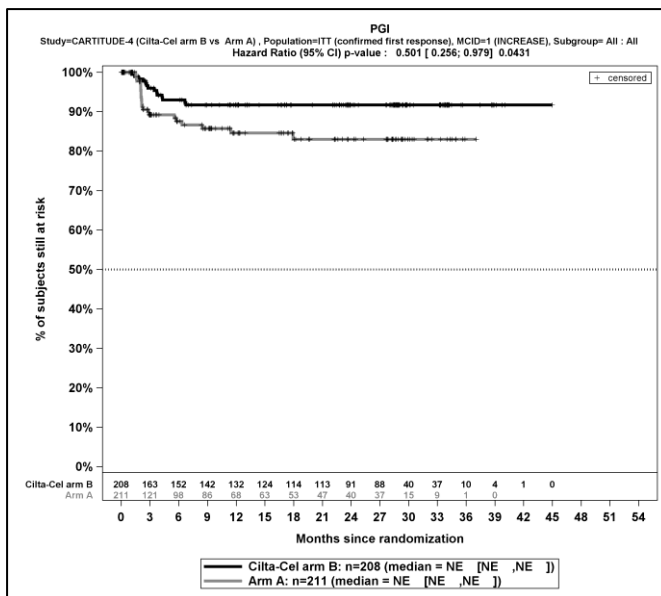
Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt* im Behandlungsarm 51 Ereignisse (24,5%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (22,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten 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 [0,63; 1,41]; p=0,7795).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (6,7%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (11,4%). 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,50 [0,26; 0,98]; p=0,0431).



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für PGIS – *Erstmalige Verbesserung* \geq *Schwellenwert 1 Punkt*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für PGIS – *Erstmalige bestätigte Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 1 Punkt*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – RCT

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	<p>Der 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. Der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Funktionskalen zugeordnet:</p> <p>Funktionskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physische Funktion (5 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt eine Woche (vergangene Woche). Jedes Element enthält 28 Elemente und wird auf einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen bewertet (1 Punkt: „Überhaupt nicht“, 2 Punkte: „Wenig“, 3 Punkte: „Mäßig“ und 4 Punkte: „Sehr“).</p> <p>Zusätzlich bilden 2 Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden jeweils auf einer Likert-Skala mit 7 Antwortoptionen bewertet (1 = „Sehr schlecht“, bis 7 = „Ausgezeichnet“).</p> <p>Die Ergebnisse werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet ein höheres (besseres) Funktionsniveau bzw. Eine höhere (bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Die Änderung in den Funktionskalen und dem Allgemeinen Gesundheitszustand 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Studienteilnehmer im Interventionsarm unter Ciltacel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von 72 Stunden vor Apherese (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 des 1. Zyklus der Überbrückungstherapie (vor der Behandlung) ○ An Tag 1 der Konditionierungstherapie (vor der Behandlung) ○ An den Tagen 28, 112, 196 und 280 nach der Infusion mit Ciltacel ○ Anschließend alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression • Für Studienteilnehmer im Kontrollarm unter DPd: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. bis 4. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 7, 10, und 13 ○ Anschließend in jedem 6. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression • Für Studienteilnehmer im Kontrollarm unter PVd:

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. bis 5. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 9, 13, und 17 ○ Anschließend in jedem 8. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden mittels Responderanalysen ausgewertet. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Als MCID wird ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und dem Allgemeinen Gesundheitszustand operationalisiert.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
<p>Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucl; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention-to-treat; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); Pvd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CARTITUDE-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 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 und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen. In beiden Darstellungen werden grundsätzlich diejenigen Studienteilnehmer erwartet, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichen, bevor der Zeitpunkt des Datenschnittes bzw. das Studienende erreicht ist. Die Anzahl der erwarteten Fragebögen in der ITT-Population wird ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der Auswertung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt über die Studienteilnehmer, die unter Beobachtung stehen. Unter Beobachtung ist definiert als diejenigen Studienteilnehmer, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben.

Somit werden in der Darstellung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht ausschließlich Fragebögen von Studienteilnehmern erwartet, für die es protokollgemäß vorgesehen ist Fragebögen zu beantworten während in der Darstellung der Rücklaufquoten für die ITT-Population (exklusive verstorbene Studienteilnehmer) auch Fragebögen von Studienteilnehmer erwartet werden, für die gemäß Studienprotokoll keine Erhebung von patientenberichteten Endpunkten mehr vorgesehen ist. Die Rücklaufquote auf Basis der unter Beobachtung

stehenden Population stellt daher die aussagekräftigere Rücklaufquote zur Bewertung der Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* dar. Tabelle 4-74 stellt für das Instrument EORTC QLQ-C30 die Rücklaufquoten für den 2. Datenschnitt dar.

Tabelle 4-5 in Kapitel 4.2.5.2.4 ist zu entnehmen, welche Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte je Behandlungsarm den Erhebungszeitpunkten zugeordnet sind.

Tabelle 4-74: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a				Rücklaufquoten ITT-Population^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	208		211		208		211	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
					185/208 (88,9%)		178/211 (84,4%)	
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
1	208	191 (91,8%)	209	190 (90,9%)	208	191 (91,8%)	211	190 (90,0%)
2	207	176 (85,0%)	N/A ^c	N/A ^c	208	176 (84,6%)	N/A ^c	N/A ^c
3	180	161 (89,4%)	200	172 (86,0%)	203	161 (79,3%)	208	172 (82,7%)
4	N/A ^c	N/A ^c	21 ^d	20 (95,2%)	N/A ^c	N/A ^c	26 ^d	20 (76,9%)
5	N/A ^c	N/A ^c	187	161 (86,1%)	N/A ^c	N/A ^c	208	161 (77,4%)
6	173	134 (77,5%)	161	137 (85,1%)	199	134 (67,3%)	205	137 (66,8%)
7	166	135 (81,3%)	128	114 (89,1%)	184	135 (73,4%)	187	114 (61,0%)

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a				Rücklaufquoten ITT-Population^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	208		211		208		211	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
					185/208 (88,9%)		178/211 (84,4%)	
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
8	162	129 (79,6%)	112	100 (89,3%)	182	129 (70,9%)	184	100 (54,3%)
9	155	116 (74,8%)	93	76 (81,7%)	177	116 (65,5%)	175	76 (43,4%)
10	140	103 (73,6%)	74	59 (79,7%)	172	103 (59,9%)	161	59 (36,6%)
11	130	99 (76,2%)	57	47 (82,5%)	166	99 (59,6%)	143	47 (32,9%)
12	116	79 (68,1%)	48	40 (83,3%)	157	79 (50,3%)	132	40 (30,3%)
13	51	36 (70,6%)	13	11 (84,6%)	83	36 (43,4%)	67	11 (16,4%)
14	11	8 (72,7%)	1	0 (0,0%)	20	8 (40,0%)	11	0 (0,0%)
15	2	1 (50,0%)	0	0 (0,0%)	3	1 (33,3%)	0	0 (0,0%)
<p>a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>c: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.</p>								

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a				Rücklaufquoten ITT-Population^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	208		211		208		211	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
	185/208 (88,9%)		178/211 (84,4%)					
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
<p>d: Gemäß Tabelle 4-5 wird zum Erhebungszeitpunkt 4 ausschließlich von Patienten, die PVd im in Kontrollarm erhalten haben, eine Erhebung erwartet.</p> <p>Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen über 90 % (91,8% im Ciltacel-Arm, 90,9% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 (siehe Tabelle 4-5) für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 178 Studienteilnehmer (84,4%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Die Responderanalyse zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung ist im Kontext der zur bewertenden CAR-T-Zelltherapie Ciltacel mit Limitationen verbunden. Ereignissen in der frühen Phase der Beobachtung wird ein unverhältnismäßig großes Gewicht beigemessen und entsprechend fokussiert die Analyse kurzfristige Veränderungen infolge der Infusion. Aufgrund des Vergleichs der einmaligen Infusion mit Ciltacel gegenüber der dauerhaften Verabreichung

der Vergleichstherapien DPd und Pvd ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist. Die erstmalige bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren.

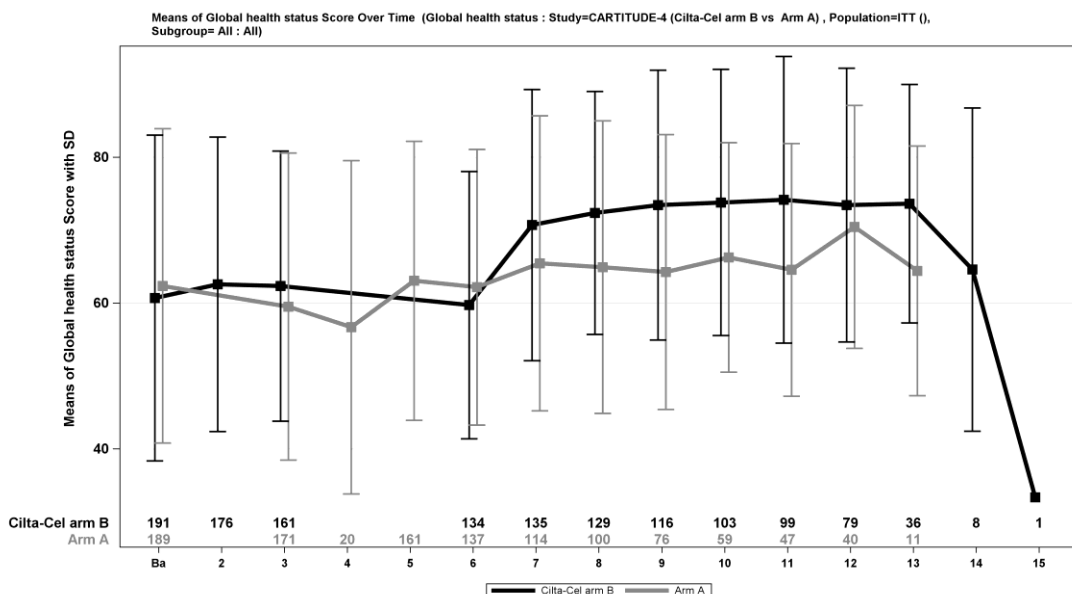
Die medianen Nachbeobachtungsdauern zum 2. Datenschnitt unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument EORTC-QLQ-C30 (Ciltacel: 23,46 Monate, DPD/PVd: 8,53 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression und damit in Zusammenhang stehenden sinkenden Rücklaufquoten sein. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiten sind die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung* als auch die *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung* sinnvoll interpretierbar, da die Ereignisse beider Endpunkte überwiegend eintreten, bevor die medianen Nachbeobachtungsdauern in den jeweiligen Studienarmen erreicht sind.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der Studie CARTITUDE-4 als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* ist in der Studie CARTITUDE-4 mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

4.3.1.3.1.11.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verlaufswerte

Für die Studie CARTITUDE-4 werden in Tabelle 4-75 bis Tabelle 4-80 und in

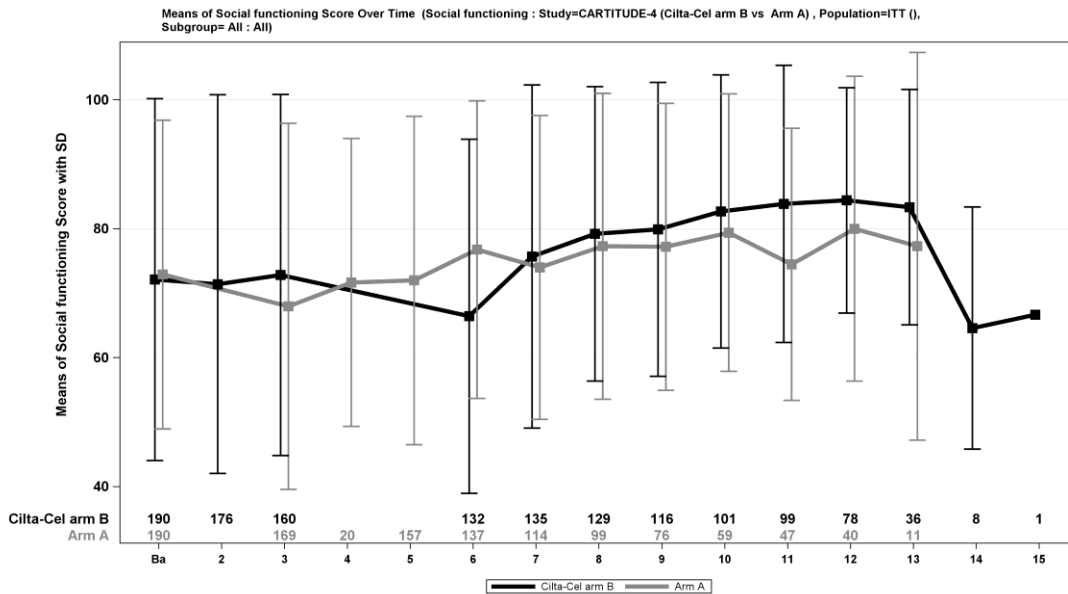


Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung

4-34

bis



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-39 die Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen dargestellt.

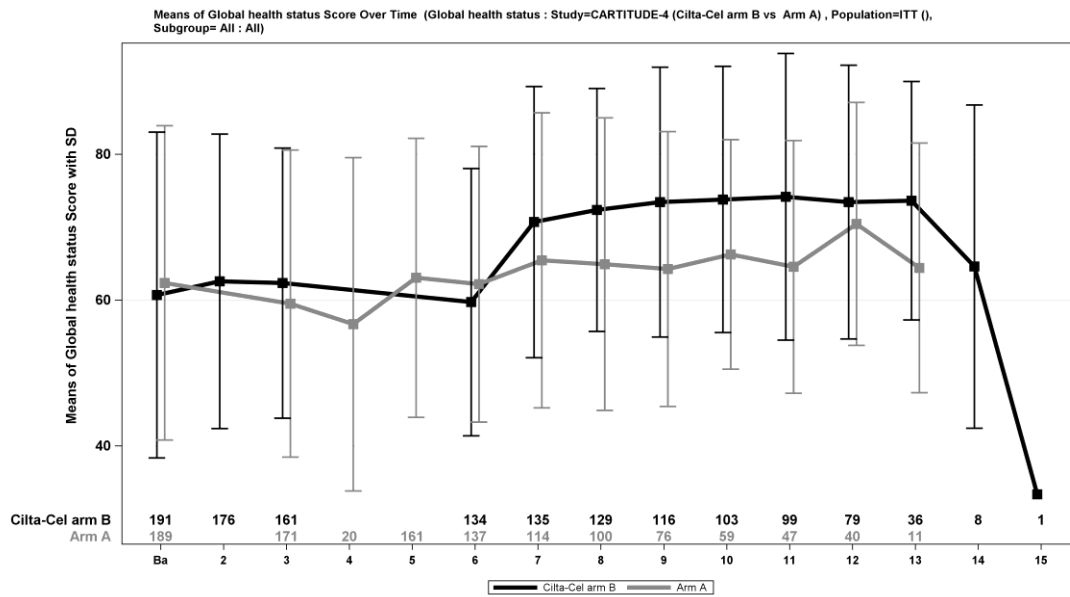
Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	191	60,69	22,35	189	62,35	21,57
2	176	62,55	20,20	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	161	62,32	18,52	171	59,50	21,05
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	56,67	22,88
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	161	63,04	19,14
6	134	59,70	18,34	137	62,17	18,91
7	135	70,68	18,60	114	65,42	20,24
8	129	72,35	16,67	100	64,92	20,08
9	116	73,42	18,52	76	64,25	18,85
10	103	73,79	18,24	59	66,24	15,74
11	99	74,16	19,65	47	64,54	17,33
12	79	73,42	18,78	40	70,42	16,66
13	36	73,61	16,37	11	64,39	17,12
14	8	64,58	22,16	-	-	-
15	1	33,33	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucl; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

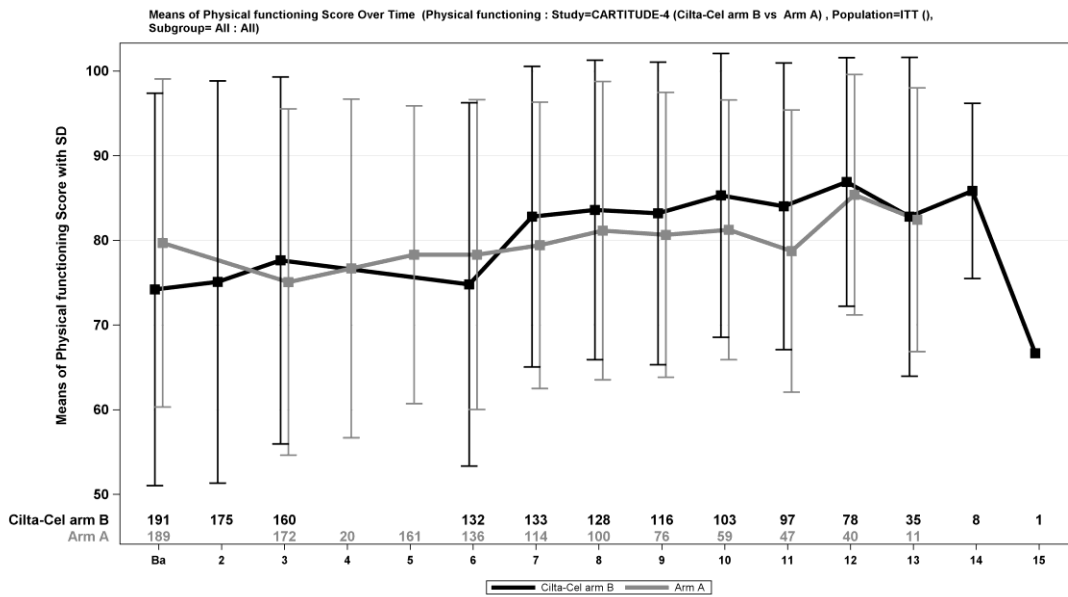


Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-34: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt *Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	191	74,21	23,16	189	79,68	19,37
2	175	75,08	23,74	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	160	77,63	21,67	172	75,07	20,45
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	76,67	20,00
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	161	78,31	17,59
6	132	74,80	21,44	136	78,32	18,28
7	133	82,81	17,76	114	79,41	16,92
8	128	83,59	17,69	100	81,16	17,62
9	116	83,19	17,87	76	80,64	16,84
10	103	85,31	16,76	59	81,24	15,34
11	97	84,03	16,93	47	78,72	16,66
12	78	86,90	14,69	40	85,39	14,19
13	35	82,79	18,82	11	82,42	15,57
14	8	85,83	10,35	-	-	-
15	1	66,67	-	-	-	-
<p>a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.</p> <p>Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucl; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>						



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-35: Verlaufswerte für den Endpunkt *Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

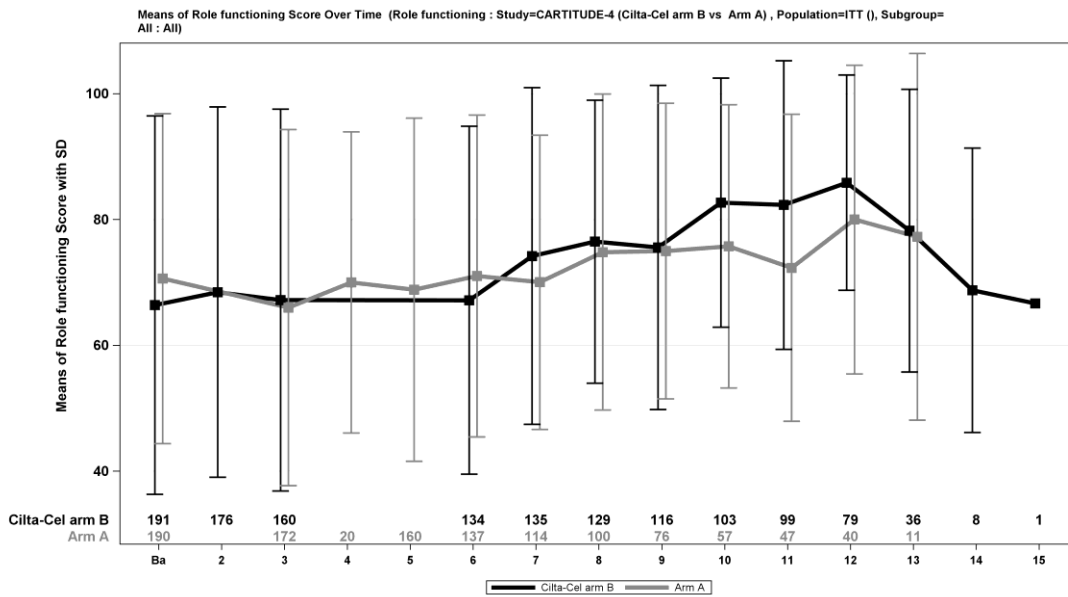
Tabelle 4-77: Verlaufswerte für den Endpunkt *Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	191	66,41	30,08	190	70,61	26,24
2	176	68,47	29,41	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	160	67,19	30,34	172	65,99	28,29
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	70,00	23,94
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	160	68,85	27,29
6	134	67,16	27,64	137	71,05	25,59
7	135	74,20	26,76	114	70,03	23,38
8	129	76,49	22,50	100	74,83	25,13
9	116	75,58	25,77	76	75,00	23,49
10	103	82,69	19,79	57	75,73	22,51
11	99	82,32	22,94	47	72,34	24,40
12	79	85,87	17,11	40	80,00	24,52
13	36	78,24	22,47	11	77,27	29,13
14	8	68,75	22,60	-	-	-
15	1	66,67	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-36: Verlaufswerte für den Endpunkt *Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

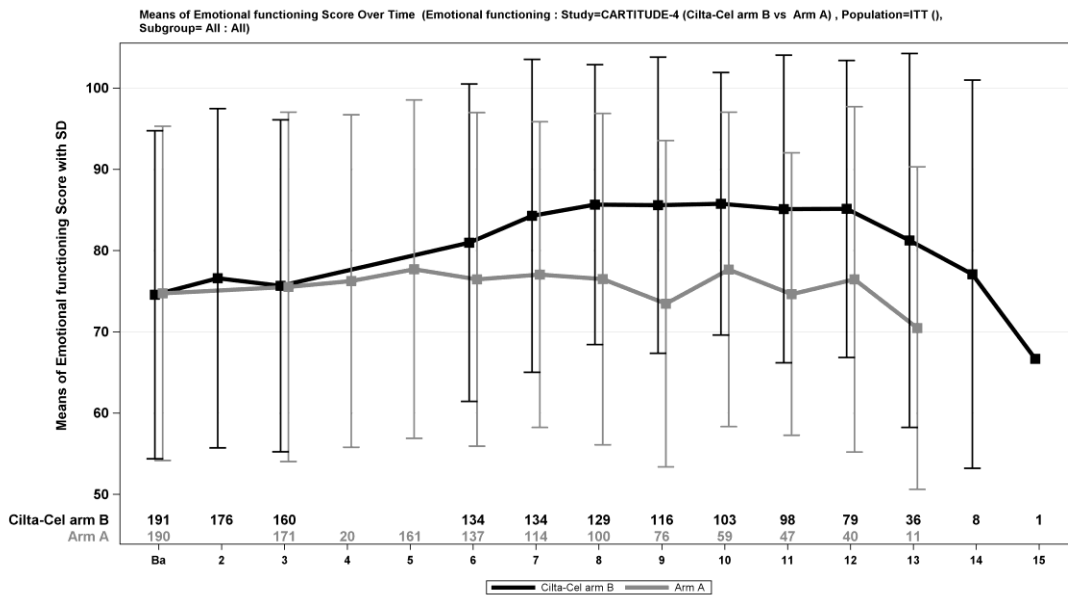
Tabelle 4-78: Verlaufswerte für den Endpunkt *Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	191	74,56	20,19	190	74,74	20,55
2	176	76,61	20,87	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	160	75,68	20,43	171	75,54	21,51
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	76,25	20,46
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	161	77,71	20,83
6	134	80,97	19,54	137	76,46	20,54
7	134	84,29	19,25	114	77,05	18,80
8	129	85,66	17,21	100	76,50	20,39
9	116	85,58	18,22	76	73,47	20,08
10	103	85,76	16,15	59	77,68	19,36
11	98	85,12	18,93	47	74,65	17,37
12	79	85,13	18,28	40	76,46	21,26
13	36	81,25	23,01	11	70,46	19,85
14	8	77,08	23,88	-	-	-
15	1	66,67	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-37: Verlaufswerte für den Endpunkt *Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

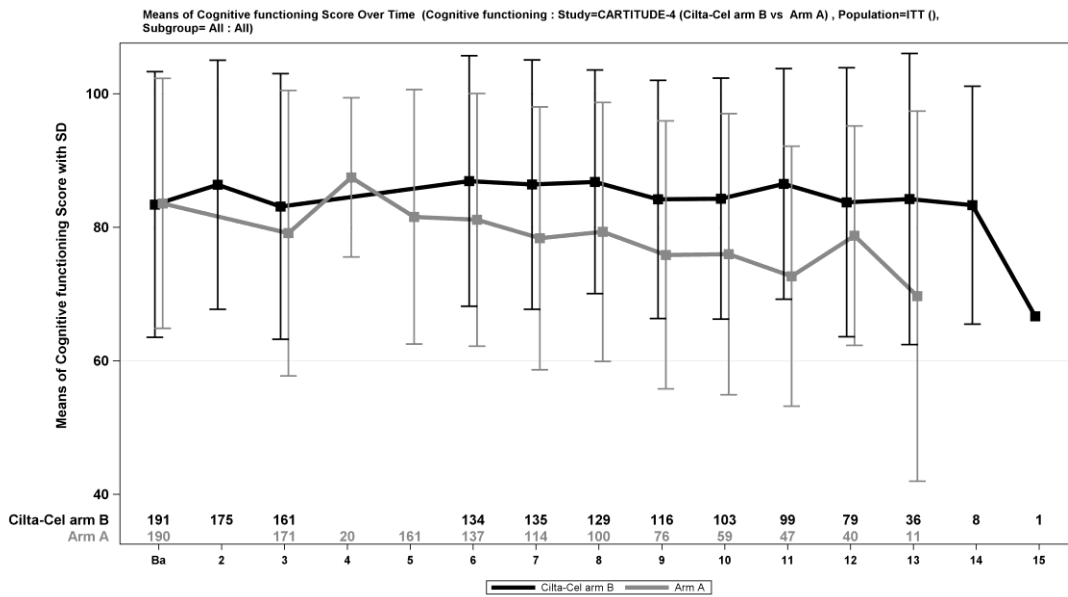
Tabelle 4-79: Verlaufswerte für den Endpunkt *Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	191	83,42	19,91	190	83,60	18,74
2	175	86,38	18,66	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	161	83,13	19,89	171	79,14	21,40
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	87,50	11,94
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	161	81,57	19,06
6	134	86,94	18,77	137	81,14	18,94
7	135	86,42	18,68	114	78,36	19,70
8	129	86,82	16,75	100	79,33	19,41
9	116	84,20	17,84	76	75,88	20,07
10	103	84,30	18,05	59	75,99	21,05
11	99	86,53	17,28	47	72,70	19,48
12	79	83,76	20,15	40	78,75	16,45
13	36	84,26	21,80	11	69,70	27,71
14	8	83,33	17,82	-	-	-
15	1	66,67	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-38: Verlaufswerte für den Endpunkt *Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

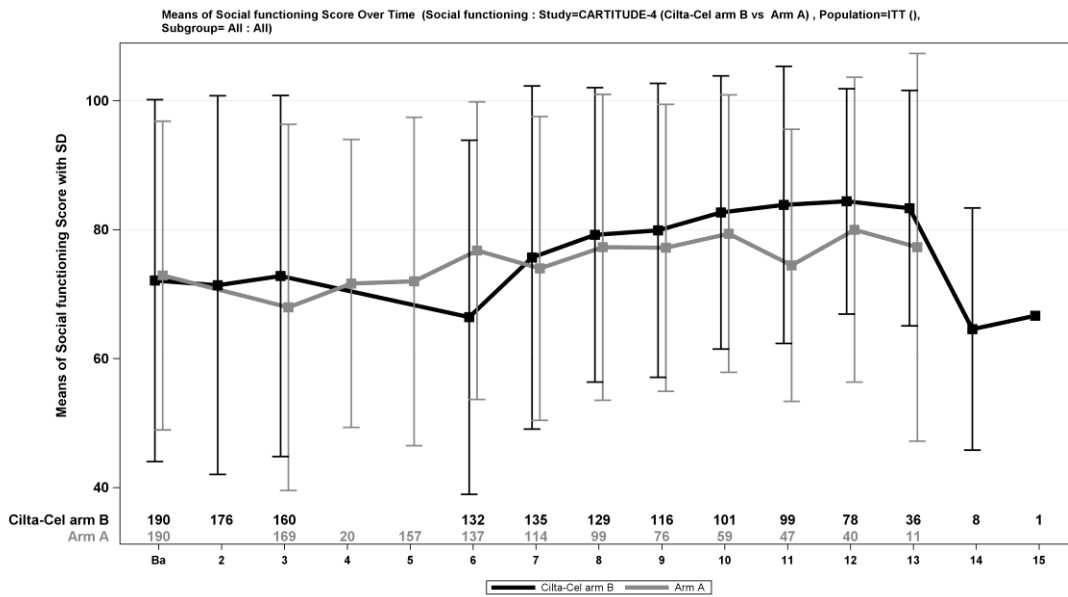
Tabelle 4-80: Verlaufswerte für den Endpunkt *Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	190	72,11	28,06	190	72,90	23,96
2	176	71,40	29,38	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	160	72,81	28,02	169	67,95	28,41
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	71,67	22,36
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	157	71,98	25,46
6	132	66,41	27,47	137	76,76	23,08
7	135	75,68	26,61	114	73,98	23,57
8	129	79,20	22,83	99	77,27	23,74
9	116	79,89	22,79	76	77,19	22,25
10	101	82,67	21,20	59	79,38	21,52
11	99	83,84	21,49	47	74,47	21,10
12	78	84,40	17,48	40	80,00	23,63
13	36	83,33	18,26	11	77,27	30,07
14	8	64,58	18,77	-	-	-
15	1	66,67	-	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-39: Verlaufswerte für den Endpunkt *Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

4.3.1.3.1.11.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Responderanalysen

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
Physische Funktion	84/208 (40,4%)	30,16 [16,82; NA]	57/211 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,20; 2,74] p=0,0047	1,49 [1,13; 1,97] p=0,0050	13,20% [4,20%; 22,20%] p=0,0040	1,22 [0,86; 1,72] p=0,2654
Rollenfunktion	107/208 (51,4%)	6,77 [4,04; 22,80]	83/211 (39,3%)	17,84 [8,51; NA]	1,63 [1,10; 2,40] p=0,0145	1,30 [1,05; 1,62] p=0,0149	12,00% [2,50%; 21,40%] p=0,0132	1,29 [0,96; 1,73] p=0,0864
Emotionale Funktion	99/208 (47,6%)	12,09 [7,59; NA]	71/211 (33,6%)	NA [6,04; NA]	1,79 [1,21; 2,65] p=0,0032	1,43 [1,12; 1,81] p=0,0040	14,20% [4,80%; 23,70%] p=0,0031	1,21 [0,89; 1,66] p=0,2199
Kognitive Funktion	82/208 (39,4%)	34,07 [23,29; NA]	61/211 (28,9%)	37,06 [NA; NA]	1,61 [1,07; 2,44] p=0,0225	1,36 [1,04; 1,79] p=0,0231	10,60% [1,60%; 19,60%] p=0,0210	1,22 [0,87; 1,71] p=0,2562
Soziale Funktion	91/208 (43,8%)	23,69 [9,27; NA]	78/211 (37,0%)	28,32 [8,48; NA]	1,31 [0,89; 1,95] p=0,1728	1,18 [0,93; 1,49] p=0,1755	6,50% [-2,80%; 15,90%] p=0,1724	1,06 [0,78; 1,45] p=0,6957
Allgemeiner Gesundheitszustand	112/208 (53,8%)	10,19 [7,59; 17,35]	74/211 (35,1%)	29,34 [8,87; NA]	2,15 [1,46; 3,19] p<0,0001	1,54 [1,23; 1,94] p=0,0002	19,00% [9,60%; 28,50%] p<0,0001	1,26 [0,94; 1,71] p=0,1269
Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
Physische Funktion	54/208 (26,0%)	NA [34,04; NA]	28/211 (13,3%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,40; 3,83] p=0,0010	1,97 [1,30; 2,99] p=0,0014	12,90% [5,30%; 20,40%] p=0,0008	1,28 [0,80; 2,04] p=0,2982

CARTITUDE-4	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	76/208 (36,5%)	38,64 [17,02; NA]	43/211 (20,4%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,48; 3,58] p=0,0002	1,81 [1,31; 2,50] p=0,0003	16,40% [7,90%; 24,90%] p=0,0001	1,33 [0,91; 1,94] p=0,1460
Emotionale Funktion	70/208 (33,7%)	NA [22,67; NA]	54/211 (25,6%)	NA [28,55; NA]	1,47 [0,97; 2,23] p=0,0671	1,32 [0,97; 1,79] p=0,0739	8,20% [-0,70%; 17,00%] p=0,0700	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4570
Kognitive Funktion	45/208 (21,6%)	NA [NA; NA]	28/211 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,08; 3,06] p=0,0233	1,64 [1,06; 2,52] p=0,0253	8,40% [1,20%; 15,60%] p=0,0223	1,23 [0,76; 1,98] p=0,3967
Soziale Funktion	64/208 (30,8%)	38,64 [33,64; NA]	49/211 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,96; 2,29] p=0,0755	1,33 [0,97; 1,84] p=0,0804	7,70% [-0,80%; 16,20%] p=0,0762	0,93 [0,64; 1,36] p=0,7255
Allgemeiner Gesundheitszustand	67/208 (32,2%)	NA [28,19; NA]	38/211 (18,0%)	NA [NA; NA]	2,15 [1,37; 3,39] p=0,0007	1,81 [1,27; 2,59] p=0,0011	14,40% [6,10%; 22,70%] p=0,0006	1,25 [0,83; 1,87] p=0,2792

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.

Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion - Erstmögliche Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 84 Ereignisse (40,4%) und im Kontrollarm 57 Ereignisse (27,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,81 [1,20; 2,74]; p=0,0047), das Relative Risiko (RR=1,49 [1,13; 1,97]; p=0,0050) und die Risikodifferenz (RD=13,20% [4,20%; 22,20%]; p=0,0040) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 30,16 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,86; 1,72]; p=0,2654).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion - Erstmögliche Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 107 Ereignisse (51,4%) und im Kontrollarm 83 Ereignisse (39,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,63 [1,10; 2,40]; p=0,0145), das Relative Risiko (RR=1,30 [1,05; 1,62]; p=0,0149) und die Risikodifferenz (RD=12,00% [2,50%; 21,40%]; p=0,0132) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,77 Monate im Behandlungsarm und 17,84 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,96; 1,73]; p=0,0864).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion - Erstmögliche Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 99 Ereignisse (47,6%) und im Kontrollarm 71 Ereignisse (33,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,79 [1,21; 2,65]; p=0,0032), das Relative Risiko (RR=1,43 [1,12; 1,81]; p=0,0040) und die Risikodifferenz (RD=14,20% [4,80%; 23,70%]; p=0,0031) 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 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,89; 1,66]; p=0,2199).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion - Erstmögliche Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 82 Ereignisse (39,4%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (28,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,61 [1,07; 2,44]; p=0,0225), das Relative Risiko (RR=1,36 [1,04; 1,79]; p=0,0231) und die Risikodifferenz (RD=10,60% [1,60%; 19,60%]; p=0,0210) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 34,07 Monate im Behandlungsarm und 37,06 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,87; 1,71]; p=0,2562).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion - Erstmögliche Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 91 Ereignisse (43,8%) und im Kontrollarm 78 Ereignisse (37,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,69 Monate im Behandlungsarm und 28,32 Monate im

Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,78; 1,45]; p=0,6957).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 112 Ereignisse (53,8%) und im Kontrollarm 74 Ereignisse (35,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,15 [1,46; 3,19]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,54 [1,23; 1,94]; p=0,0002) und die Risikodifferenz (RD=19,00% [9,60%; 28,50%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,19 Monate im Behandlungsarm und 29,34 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,94; 1,71]; p=0,1269).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 54 Ereignisse (26,0%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (13,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,31 [1,40; 3,83]; p=0,0010), das Relative Risiko (RR=1,97 [1,30; 2,99]; p=0,0014) und die Risikodifferenz (RD=12,90% [5,30%; 20,40%]; p=0,0008) 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=1,28 [0,80; 2,04]; p=0,2982).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 76 Ereignisse (36,5%) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (20,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,30 [1,48; 3,58]; p=0,0002), das Relative Risiko (RR=1,81 [1,31; 2,50]; p=0,0003) und die Risikodifferenz (RD=16,40% [7,90%; 24,90%]; p=0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 38,64 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,91; 1,94]; p=0,1460).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 70 Ereignisse (33,7%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (25,6%). 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=0,87 [0,60; 1,25]; p=0,4570).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 45 Ereignisse

(21,6%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (13,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,82 [1,08; 3,06]; p=0,0233), das Relative Risiko (RR=1,64 [1,06; 2,52]; p=0,0253) und die Risikodifferenz (RD=8,40% [1,20%; 15,60%]; p=0,0223) 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 [0,76; 1,98]; p=0,3967).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion - Erstmals bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 64 Ereignisse (30,8%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (23,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 38,64 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,64; 1,36]; p=0,7255).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmals bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 67 Ereignisse (32,2%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (18,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,15 [1,37; 3,39]; p=0,0007), das Relative Risiko (RR=1,81 [1,27; 2,59]; p=0,0011) und die Risikodifferenz (RD=14,40% [6,10%; 22,70%]; p=0,0006) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,83; 1,87]; p=0,2792).

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung*, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
Physische Funktion	72/208 (34,6%)	NA [28,25; NA]	90/211 (42,7%)	11,20 [3,94; NA]	0,71 [0,47; 1,06] p=0,0919	0,81 [0,64; 1,03] p=0,0916	-8,00% [-17,20%; 1,20%] p=0,0880	0,59 [0,43; 0,80] p=0,0009
Rollenfunktion	100/208 (48,1%)	8,90 [4,30; 28,78]	105/211 (49,8%)	3,38 [2,89; 9,20]	0,94 [0,64; 1,37] p=0,7348	0,97 [0,79; 1,18] p=0,7371	-1,70% [-11,30%; 8,00%] p=0,7370	0,85 [0,64; 1,13] p=0,2599
Emotionale Funktion	78/208 (37,5%)	NA [18,23; NA]	68/211 (32,2%)	32,20 [27,83; NA]	1,26 [0,84; 1,89] p=0,2561	1,17 [0,90; 1,51] p=0,2563	5,30% [-3,80%; 14,50%] p=0,2551	1,07 [0,77; 1,48] p=0,6935
Kognitive Funktion	94/208 (45,2%)	11,47 [7,85; NA]	97/211 (46,0%)	8,51 [2,86; 12,65]	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8772	0,98 [0,80; 1,21] p=0,8771	-0,80% [-10,30%; 8,80%] p=0,8770	0,78 [0,58; 1,03] p=0,0841
Soziale Funktion	108/208 (51,9%)	6,14 [3,84; 12,88]	103/211 (48,8%)	5,98 [2,99; 12,22]	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5280	1,06 [0,88; 1,28] p=0,5270	3,10% [-6,50%; 12,60%] p=0,5267	1,00 [0,76; 1,32] p=0,9922
Allgemeiner Gesundheitszustand	90/208 (43,3%)	22,70 [5,65; NA]	97/211 (46,0%)	8,54 [2,96; 17,71]	0,90 [0,61; 1,33] p=0,6036	0,94 [0,76; 1,17] p=0,6007	-2,50% [-12,00%; 6,90%] p=0,6001	0,81 [0,60; 1,08] p=0,1526
Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
Physische Funktion	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	42/211 (19,9%)	NA [32,03; NA]	0,53 [0,31; 0,91] p=0,0203	0,58 [0,36; 0,93] p=0,0231	-8,30% [-15,20%; -1,30%] p=0,0192	0,39 [0,23; 0,65] p=0,0003

CARTITUDE-4	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	44/208 (21,2%)	NA [NA; NA]	60/211 (28,4%)	37,06 [16,82; 37,06]	0,68 [0,43; 1,06] p=0,0886	0,75 [0,53; 1,05] p=0,0895	-7,20% [-15,50%; 1,00%] p=0,0861	0,50 [0,34; 0,75] p=0,0007
Emotionale Funktion	22/208 (10,6%)	NA [NA; NA]	28/211 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,42; 1,39] p=0,3813	0,79 [0,47; 1,33] p=0,3808	-2,80% [-9,00%; 3,40%] p=0,3791	0,57 [0,32; 1,00] p=0,0499
Kognitive Funktion	39/208 (18,8%)	NA [NA; NA]	59/211 (28,0%)	NA [17,68; NA]	0,60 [0,38; 0,95] p=0,0261	0,67 [0,47; 0,96] p=0,0287	-9,20% [-17,40%; -1,10%] p=0,0260	0,42 [0,28; 0,64] p<0,0001
Soziale Funktion	59/208 (28,4%)	NA [NA; NA]	49/211 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,85; 2,04] p=0,2234	1,23 [0,88; 1,70] p=0,2240	5,20% [-3,20%; 13,60%] p=0,2221	0,94 [0,64; 1,38] p=0,7603
Allgemeiner Gesundheitszustand	31/208 (14,9%)	44,98 [NA; NA]	50/211 (23,7%)	NA [28,58; NA]	0,56 [0,34; 0,92] p=0,0219	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0236	-8,90% [-16,30%; -1,40%] p=0,0204	0,42 [0,27; 0,67] p=0,0002

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.

Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 72 Ereignisse (34,6%) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (42,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 11,20 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,59 [0,43; 0,80]; p=0,0009).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 100 Ereignisse (48,1%) und im Kontrollarm 105 Ereignisse (49,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,90 Monate im Behandlungsarm und 3,38 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,64; 1,13]; p=0,2599).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 78 Ereignisse (37,5%) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (32,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 32,20 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,77; 1,48]; p=0,6935).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 94 Ereignisse (45,2%) und im Kontrollarm 97 Ereignisse (46,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,47 Monate im Behandlungsarm und 8,51 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,58; 1,03]; p=0,0841).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 108 Ereignisse (51,9%) und im Kontrollarm 103 Ereignisse (48,8%). 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 6,14 Monate im Behandlungsarm und 5,98 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,76; 1,32]; p=0,9922).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 90

Ereignisse (43,3%) und im Kontrollarm 97 Ereignisse (46,0%). 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 22,70 Monate im Behandlungsarm und 8,54 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,60; 1,08]; p=0,1526).

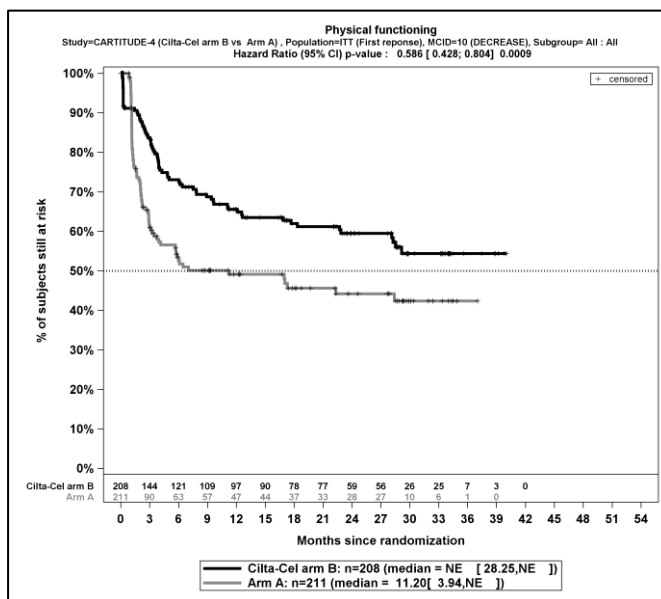
Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (11,5%) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (19,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,53 [0,31; 0,91]; p=0,0203), das Relative Risiko (RR=0,58 [0,36; 0,93]; p=0,0231) und die Risikodifferenz (RD=-8,30% [-15,20%; -1,30%]; p=0,0192) 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=0,39 [0,23; 0,65]; p=0,0003).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (10,6%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (13,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,57 [0,32; 1,00]; p=0,0499).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (18,8%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (28,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,60 [0,38; 0,95]; p=0,0261), das Relative Risiko (RR=0,67 [0,47; 0,96]; p=0,0287) und die Risikodifferenz (RD=-9,20% [-17,40%; -1,10%]; p=0,0260) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,42 [0,28; 0,64]; p<0,0001).

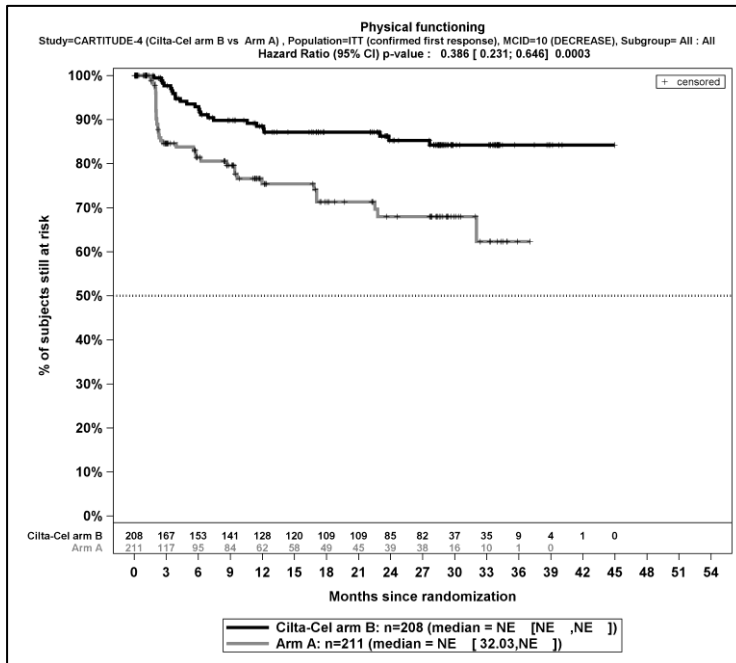
Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (28,4%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (23,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,64; 1,38]; p=0,7603).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (14,9%) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (23,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,56 [0,34; 0,92]; p=0,0219), das Relative Risiko (RR=0,63 [0,42; 0,94]; p=0,0236) und die Risikodifferenz (RD=-8,90% [-16,30%; -1,40%]; p=0,0204) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 44,98 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,42 [0,27; 0,67]; p=0,0002).



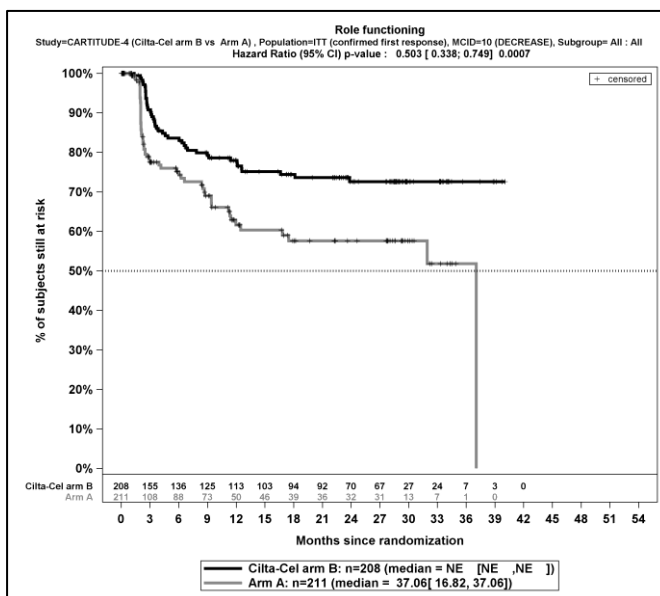
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für *Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



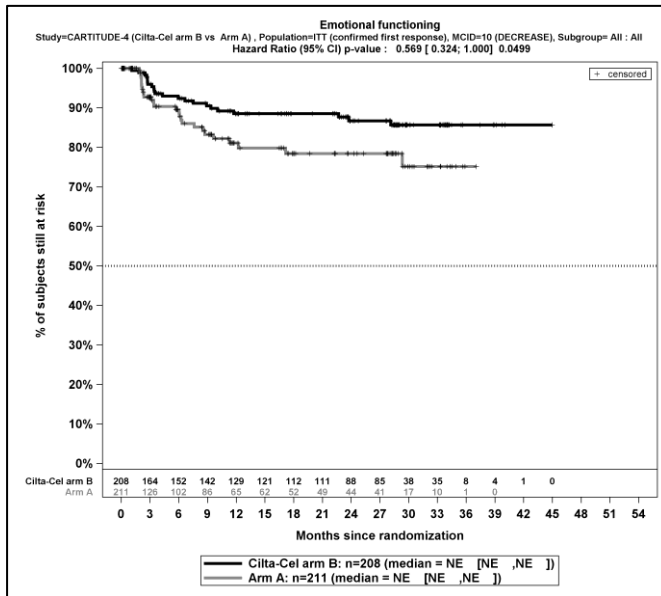
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für *Physische Funktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



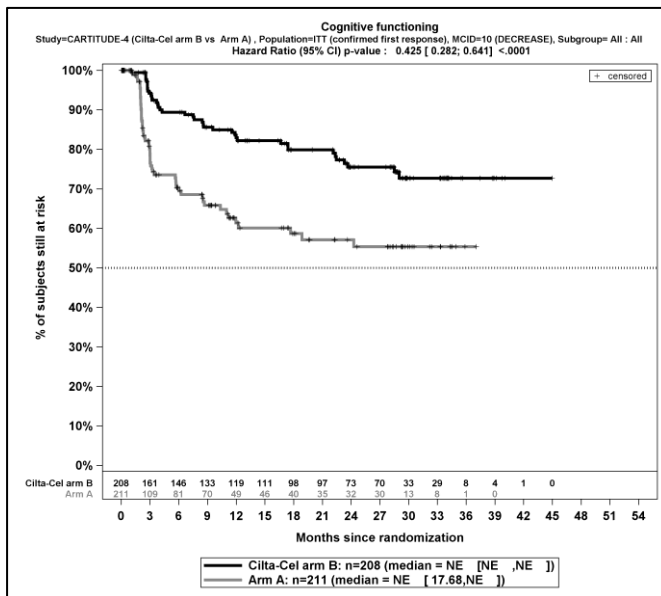
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für *Rollenfunktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



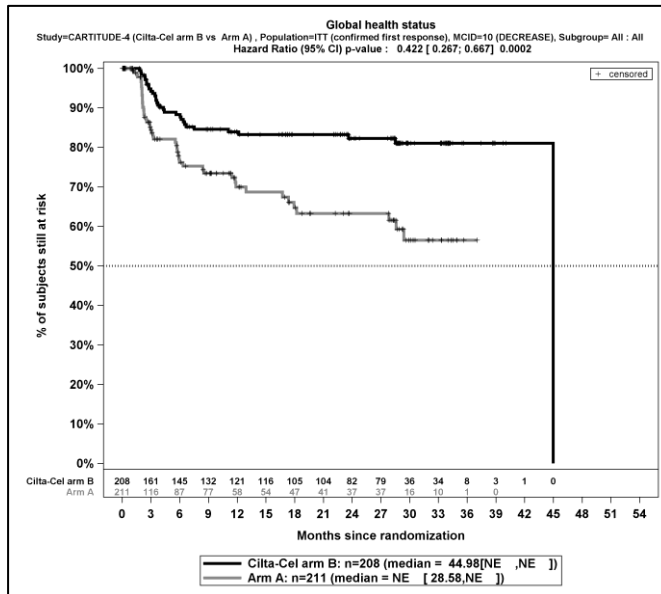
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für *Emotionale Funktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für *Kognitive Funktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - MySim-Q Total Impact Score – RCT

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand MySim-Q Total Impact Score

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	Der MySim-Q ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung von Symptomen und Einschränkungen von Studienteilnehmer mit Multiplem Myelom, die mit innovativen Therapien behandelt werden. Der MySim-Q umfasst insgesamt 17 Items, welche jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = bestmöglicher Zustand bis 4 = schlechtmöglicher Zustand) bewertet werden. 6 Items adressieren Einschränkungen bez. Aktivität, Sozialleben und emotionaler Aspekte, welche in Form des Total Impact Scores als

Studie	Operationalisierung
	<p>Durchschnitt der Werte für die 3 Impactbereiche zusammengefasst werden. Der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der Total Impact Score zugeordnet.</p> <p>Die Änderungen im Total Impact Score werden operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zur Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments MySim-Q durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Studienteilnehmer im Interventionsarm unter Ciltacel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von 72 Stunden vor Apherese (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 des 1. Zyklus der Überbrückungstherapie (vor der Behandlung) ○ An Tag 1 der Konditionierungstherapie (vor der Behandlung) ○ An den Tagen 28, 112, 196 und 280 nach der Infusion mit Ciltacel ○ Anschließend alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression • Für Studienteilnehmer im Kontrollarm unter DPd: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. bis 4. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 7, 10, und 13 ○ Anschließend in jedem 6. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression • Für Studienteilnehmer im Kontrollarm unter PVD: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. bis 5. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 9, 13, und 17 ○ Anschließend in jedem 8. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression <p><i>Auswertungen:</i> Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden mittels Responderanalysen ausgewertet. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Für die Auswertung wird der Total Symptom Score auf eine Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkten skaliert. Anschließend wird als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung oder Verschlechterung eine klinische Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten (ca. 15% der Skalenspannbreite) eingesetzt. Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierung:</i> 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. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>

Studie	Operationalisierung
	Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; MySiM-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; Pvd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.

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

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

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand MySiM-Q

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CARTITUDE-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *MySiM-Q Total Impact Score* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt *MySiM-Q Total Impact Score* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MySiM-Q Total Impact Score* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MySiM-Q Total Impact Score* für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes MySiM-

Q untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen. In beiden Darstellungen werden grundsätzlich diejenigen Studienteilnehmer erwartet, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichen, bevor der Zeitpunkt des Datenschnittes bzw. das Studienende erreicht ist. Die Anzahl der erwarteten Fragebögen in der ITT-Population wird ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der Auswertung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt über die Studienteilnehmer, die unter Beobachtung stehen. Unter Beobachtung ist definiert als diejenigen Studienteilnehmer, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben.

Somit werden in der Darstellung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht ausschließlich Fragebögen von Studienteilnehmern erwartet, für die es protokollgemäß vorgesehen ist Fragebögen zu beantworten während in der Darstellung der Rücklaufquoten für die ITT-Population (exklusive verstorbene Studienteilnehmer) auch Fragebögen von Studienteilnehmer erwartet werden, für die gemäß Studienprotokoll keine Erhebung von patientenberichteten Endpunkten mehr vorgesehen ist. Die Rücklaufquote auf Basis der unter Beobachtung stehenden Population stellt daher die aussagekräftigere Rücklaufquote zur Bewertung des Endpunktes *MySim-Q Total Impact Score* dar. Tabelle 4-85 stellt für das Instrument MySIM-Q die Rücklaufquoten für den 2. Datenschnitt dar.

Tabelle 4-5 in Kapitel 4.2.5.2.4 ist zu entnehmen, welche Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte je Behandlungsarm den Erhebungszeitpunkten zugeordnet sind.

Tabelle 4-85: Rücklaufquote des Erhebungsinstrumentes – *MySim-Q Total Impact Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CARTITUDE-4				
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a		Rücklaufquoten ITT-Population^b	
	Ciltacel	PVd oder DPd	Ciltacel	PVd oder DPd
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)		Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)	
	208	211	208	211
			Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert	
			185/208	174/211

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a				Rücklaufquoten ITT-Population^b			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
					(88,9%)		(82,5%)	
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
1	208	191 (91,8%)	209	183 (87,6%)	208	191 (91,8%)	211	183 (86,7%)
2	207	175 (84,5%)	N/A ^c	N/A ^c	208	175 (84,1%)	N/A ^c	N/A ^c
3	180	160 (88,9%)	200	169 (84,5%)	203	160 (78,8%)	208	169 (81,3%)
4	N/A ^c	N/A ^c	21 ^d	20 (95,2%)	N/A ^c	N/A ^c	26 ^d	20 (76,9%)
5	N/A ^c	N/A ^c	187	159 (85,0%)	N/A ^c	N/A ^c	208	159 (76,4%)
6	173	132 (76,3%)	161	137 (85,1%)	199	132 (66,3%)	205	137 (66,8%)
7	166	134 (80,7%)	128	114 (89,1%)	184	134 (72,8%)	187	114 (61,0%)
8	162	128 (79,0%)	112	99 (88,4%)	182	128 (70,3%)	184	99 (53,8%)
9	155	116 (74,8%)	93	76 (81,7%)	177	116 (65,5%)	175	76 (43,4%)
10	140	102 (72,9%)	74	58 (78,4%)	172	102 (59,3%)	161	58 (36,0%)
11	130	99 (76,2%)	57	46 (80,7%)	166	99 (59,6%)	143	46 (32,2%)
12	116	78 (67,2%)	48	40 (83,3%)	157	78 (49,7%)	132	40 (30,3%)
13	51	36 (70,6%)	13	11 (84,6%)	83	36 (43,4%)	67	11 (16,4%)
14	11	8 (72,7%)	1	0 (0,0%)	20	8 (40,0%)	11	0 (0,0%)
15	2	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)

a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern

CARTITUDE-4			
Rücklaufquoten Population unter Beobachtung^a		Rücklaufquoten ITT-Population^b	
Ciltacel	PVd oder DPd	Ciltacel	PVd oder DPd
<p>erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>c: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.</p> <p>d: Gemäß Tabelle 4-5 wird zum Erhebungszeitpunkt 4 ausschließlich von Patienten, die PVd im in Kontrollarm erhalten haben, eine Erhebung erwartet.</p> <p>Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>			

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes MySim-Q zu Baseline in beiden Armen ca. 90% (91,8% im Ciltacel-Arm, 87,6% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 (siehe Tabelle 4-5) für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument MySim-Q vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 174 Studienteilnehmer (82,5%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Die Responderanalyse zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung ist im Kontext der zur bewertenden CAR-T-Zelltherapie Ciltacel mit Limitationen verbunden. Ereignissen in der frühen Phase der Beobachtung wird ein unverhältnismäßig großes Gewicht beigemessen und entsprechend fokussiert die Analyse kurzfristige Veränderungen infolge der Infusion. Aufgrund des Vergleichs der einmaligen Infusion mit Ciltacel gegenüber der dauerhaften Verabreichung der Vergleichstherapien DPd und PVd ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist. Die erstmalige bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren.

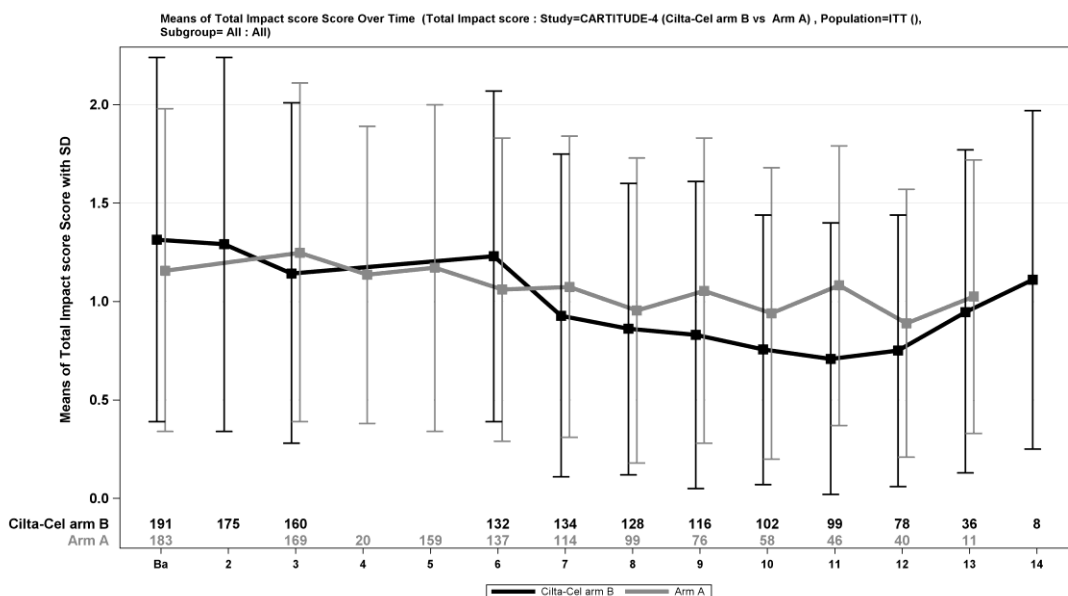
Die medianen Nachbeobachtungsdauern zum 2. Datenschnitt unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument MySim-Q (Ciltacel: 23,43 Monate, DPd/PVd: 8,58 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der

unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression und damit in Zusammenhang stehenden sinkenden Rücklaufquoten sein. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiten sind die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung* als auch die *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung* sinnvoll interpretierbar, da die Ereignisse beider Endpunkte überwiegend eintreten, bevor die medianen Nachbeobachtungsdauern in den jeweiligen Studienarmen erreicht sind.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score* in der Studie CARTITUDE-4 als hoch anzusehen. Der Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score* ist in der Studie CARTITUDE-4 mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

4.3.1.3.1.12.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - MySim-Q Total Impact Score – Verlaufswerte

Für die Studie CARTITUDE-4 werden in Tabelle 4-86 und in



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-46 die Verlaufswerte für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score* dargestellt.

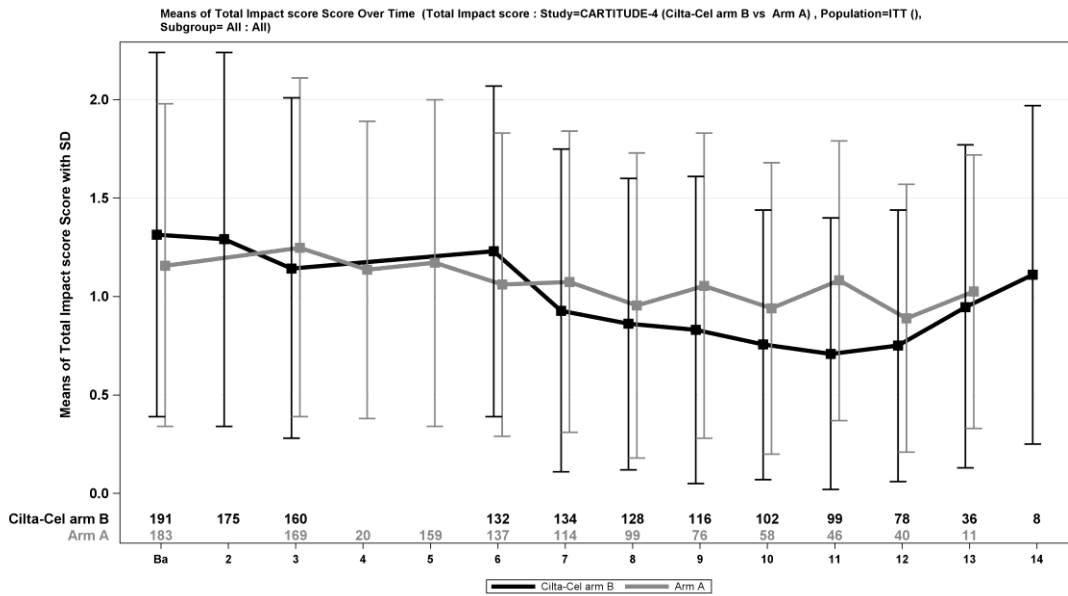
Tabelle 4-86: Verlaufswerte für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4						
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel			DPd/PVd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population						
1	191	1,31	0,93	183	1,16	0,82
2	175	1,29	0,95	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a
3	160	1,14	0,87	169	1,25	0,86
4	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	20	1,14	0,75
5	N/A ^a	N/A ^a	N/A ^a	159	1,17	0,83
6	132	1,23	0,84	137	1,06	0,77
7	134	0,93	0,82	114	1,07	0,76
8	128	0,86	0,74	99	0,96	0,77
9	116	0,83	0,78	76	1,05	0,78
10	102	0,76	0,68	58	0,94	0,74
11	99	0,71	0,69	46	1,08	0,71
12	78	0,75	0,69	40	0,89	0,68
13	36	0,95	0,82	11	1,03	0,69
14	8	1,11	0,86	-	-	-

a: Dem entsprechenden Erhebungszeitpunkt wird in diesem Studienarm keine Erhebung zugeordnet.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucl; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-46: Verlaufswerte für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

4.3.1.3.1.12.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - MySiM-Q Total Impact Score – Responderanalysen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand MySiM-Q für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – MySiM-Q Total Impact Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
MySiM-Q Total Impact Score – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-4	72/208 (34,6%)	NA [22,96; NA]	41/211 (19,4%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,43; 3,50] p=0,0004	1,81 [1,29; 2,52] p=0,0005	15,50% [7,20%; 23,90%] p=0,0003	1,45 [0,98; 2,14] p=0,0637
MySiM-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-4	43/208 (20,7%)	NA [35,48; NA]	25/211 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,96 [1,15; 3,36] p=0,0128	1,77 [1,12; 2,79] p=0,0148	9,00% [2,00%; 16,00%] p=0,0122	1,11 [0,67; 1,84] p=0,6867
MySiM-Q Total Impact Score – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-4	48/208 (23,1%)	NA [NA; NA]	44/211 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6005	1,10 [0,76; 1,59] p=0,6043	2,10% [-5,90%; 10,10%] p=0,6036	0,93 [0,61; 1,41] p=0,7223
MySiM-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-4	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	20/211 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,43; 1,68] p=0,6372	0,86 [0,46; 1,61] p=0,6436	-1,30% [-6,80%; 4,20%] p=0,6422	0,61 [0,32; 1,19] p=0,1453
a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MySIIm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 72 Ereignisse (34,6%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (19,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,24 [1,43; 3,50]; p=0,0004), das Relative Risiko (RR=1,81 [1,29; 2,52]; p=0,0005) und die Risikodifferenz (RD=15,50% [7,20%; 23,90%]; p=0,0003) 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=1,45 [0,98; 2,14]; p=0,0637).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (20,7%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (11,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,96 [1,15; 3,36]; p=0,0128), das Relative Risiko (RR=1,77 [1,12; 2,79]; p=0,0148) und die Risikodifferenz (RD=9,00% [2,00%; 16,00%]; p=0,0122) 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=1,11 [0,67; 1,84]; p=0,6867).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (23,1%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (20,9%). 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=0,93 [0,61; 1,41]; p=0,7223).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (8,2%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (9,5%). 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=0,61 [0,32; 1,19]; p=0,1453).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.13 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 4-88: Operationalisierung von Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	<p>UE werden in der Studie CARTITUDE-4 als unter Behandlung auftretende UE (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt (siehe auch 4.2.5.2.2.4). Im Interventionsarm hängt die Definition der TEAE davon ab, ob der Studienteilnehmer Ciltacel als Studienmedikation erhalten hat oder nicht. Maßgeblich hierfür ist, ob während der Überbrückungstherapie eine Krankheitsprogression aufgetreten ist oder nicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <p><i>Studienteilnehmer, die während der Überbrückungstherapie nicht progredient wurden und Ciltacel als Studienmedikation erhalten haben</i></p> <p>TEAE sind definiert als jegliches UE ab Apherese bis Tag 112 nach Infusion mit Ciltacel oder bis zum Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, oder jegliches UE, das unabhängig vom Eintrittsdatum im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht.</p> <p><i>Studienteilnehmer, die während der Überbrückungstherapie progredient wurden und Ciltacel nicht als Studienmedikation erhalten haben</i></p> <p>TEAE sind definiert als jegliches UE ab Apherese bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie oder bis zum Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, oder jegliches UE, das unabhängig vom Eintrittsdatum im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht.</p> <p>Studienteilnehmer, die während der Überbrückungstherapie progredient wurden, hatten im Rahmen der Studie die Möglichkeit, Ciltacel als nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten. Bei Studienteilnehmern, die Ciltacel als Folgetherapie erhalten, gelten UE, die nach Konditionierung und der Infusion mit Ciltacel auftreten, nicht als TEAE und gehen daher nicht in die Auswertung ein.</p> <p>Im Kontrollarm sind TEAE definiert als jegliches UE nach Tag 1 der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn der Folgetherapie, je nachdem, was früher eintritt, oder jegliches UE, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht. Im Weiteren wird die Bezeichnung „UE“ im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet.</p> <p>Eine Ausnahme stellen UE von besonderem Interesse dar: diese Ereignisse werden in beiden Armen bis zum Studienende erhoben und ausgewertet, d. h. unabhängig von den Zeitpunkten des Therapieendes bzw. des Beginns der Folgetherapie oder vom Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p>UE werden hinsichtlich ihres Schweregrades gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI CTCAE) Version 5.0 dokumentiert. Zytokin-Freisetzungssyndrome und ICANS werden gemäß des ASTCT-Grad evaluiert. Alle individuellen Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndrom und der ICANS sollen</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>individuell erfasst und gemäß CTCAE bewertet werden. Eine Neurotoxizität, die nicht zeitlich mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom einhergeht, wird gemäß CTCAE evaluiert. Die Codierung der UE nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Terms nach MedDRA; PT) erfolgt gemäß dem MedDRA (Version 25.0).</p> <p><i>Auswertungen:</i></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Hauptkategorien der Verträglichkeit differenziert berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE (CTCAE/ASTCT-Grad ≥ 3) • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) • UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <p>Für die Detaildarstellung nach SOC und PT gelten folgende Schwellenwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschten Ereignisse, 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 • SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert <p>Die folgenden UE von besonderem Interesse sind präspezifiziert und werden im vorliegenden Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom (nur Interventionsarm, definiert über PT) • Neurotoxizität (nur Interventionsarm, definiert über Kennzeichnung durch den Studienarzt) • Sekundärmalignome (definiert über Kennzeichnung durch den Studienarzt) <p>Die UE von besonderem Interesse Zytokin-Freisetzungssyndrome und Neurotoxizitäten werden im Interventionsarm ab Infusion mit Ciltacel erfasst, sodass diese den Index-Zeitpunkt für deren Auswertung darstellt.</p> <p>Für die vergleichenden Auswertungen wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung erfolgt als Fußnote in den Ergebnistabellen.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Tritt kein UE auf, erfolgt eine Zensierung zu den folgenden Zeitpunkten:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und UE von besonderem Interesse: Zensierung bei Datenschnitt • UE, die zum Therapieabbruch führen: Zensierung bei Therapieende <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte erfolgt innerhalb der Safety-Population. Die Auswertung der UE von besonderem Interesse <i>Neurotoxizität</i> und <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> erfolgt in der Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</p>
	<p>Abkürzungen: ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); PD: Progressive Disease; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term nach MedDRA); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: System Organ Class; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>

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

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

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen – Sicherheit und Verträglichkeit 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
CARTITUDE-4						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE CTCAE-Grad ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention To Treat; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die UE gemäß NCI CTCAE. Anschließend erfolgt eine Codierung dieser nach MedDRA. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Im Ciltacel-Arm besteht keine Abweichung zwischen ITT-Population und Safety-Population, im DPd/PVd-Arm beträgt diese 1,4% ((211-208)/211) und liegt damit weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der UE verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche UE* und für *UE, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *SUE* 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 Studienteilnehmer unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Im Ciltacel-Arm ist die Nachbeobachtung für TEAE begrenzt auf 112 Tage nach Infusion mit Ciltacel (außer UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen und *UE von besonderem Interesse*). Im DPd/PVd-Arm orientiert sich die Dauer der Nachbeobachtung an der jeweiligen Behandlungsdauer (außer UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen und *UE von besonderem Interesse*).

In der Studie CARTITUDE-4 haben zum 2. Datenschnitt sowohl im Ciltacel-Arm als auch im DPd/PVd-Arm bereits alle Studienteilnehmer *Jegliche UE* erfahren, sodass kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche UE* daher als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* weisen zum 2. Datenschnitt im Ciltacel-Arm 96,6 % und im DPd/PVd-Arm 97,1% der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 3 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* unter Risiko. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* liegt mit 0,85 Monaten (Ciltacel-Arm) und 0,82 Monaten (DPd/PVd-Arm) weit unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (Ciltacel: 32,15 Monate, DPd/PVd: 30,64 Monate, Gesamt: 31,26 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden kann. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten zwar in beiden Armen seltener auf (Ciltacel-Arm: 47,1 %, DPd/PVd-Arm: 47,1 %), jedoch ist hier noch mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie CARTITUDE-4 für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* vor. 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 UEs führt dazu, dass UE, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie CARTITUDE-4 für die Endpunkte *Jegliche UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* infolge der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt *SUE* infolge einer potenziell informativen Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit und für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen – Sicherheit und Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.13.1 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCT

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE								
CARTITUDE-4	208/208 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,39]	208/208 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,86 [0,71; 1,06] p=0,1535
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
CARTITUDE-4	201/208 (96,6%)	0,85 [0,72; 0,89]	202/208 (97,1%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,86 [0,28; 2,62] p=0,7928	0,99 [0,96; 1,03] p=0,7916	-0,40% [-3,80%; 2,90%] p=0,7918	0,94 [0,77; 1,16] p=0,5801
Schwerwiegende UE								
CARTITUDE-4	98/208 (47,1%)	NA [10,02; NA]	98/208 (47,1%)	31,44 [19,68; NA]	1,01 [0,68; 1,49] p=0,9733	1,00 [0,82; 1,23] p=0,9732	0,20% [-9,30%; 9,70%] p=0,9733	1,07 [0,80; 1,42] p=0,6589
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
CARTITUDE-4	6/208 (2,9%)	NA [NA; NA]	44/208 (21,2%)	NA [37,19; NA]	0,12 [0,05; 0,28] p<0,0001	0,14 [0,06; 0,32] p<0,0001	-18,20% [-24,30%; -12,20%] p<0,0001	0,47 [0,18; 1,21] p=0,1163
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
CARTITUDE-4	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,74] p=0,0060	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0281	-4,30% [-7,40%; -1,30%] p=0,0054	0,42 [0,04; 4,18] p=0,4624

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Die Auswertung erfolgt innerhalb der Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Citacel an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

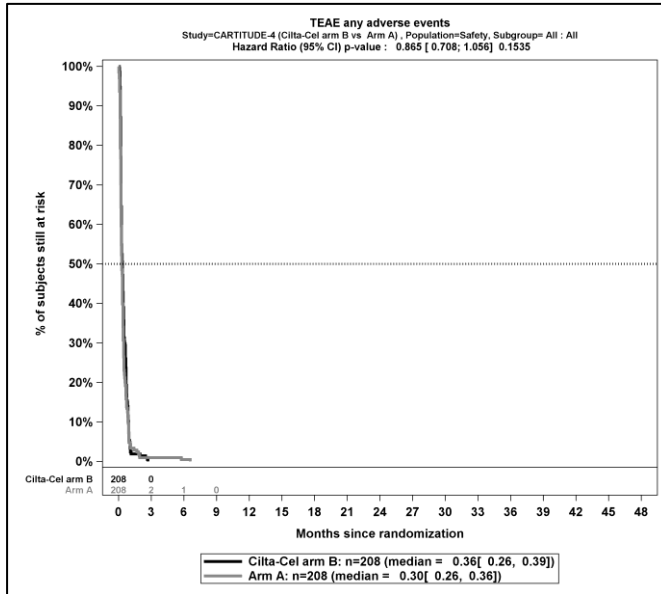
Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 208 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 208 Ereignisse (100,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,36 Monate im Behandlungsarm und 0,30 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,71; 1,06]; p=0,1535).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 201 Ereignisse (96,6%) und im Kontrollarm 202 Ereignisse (97,1%). 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 0,85 Monate im Behandlungsarm und 0,82 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,77; 1,16]; p=0,5801).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 98 Ereignisse (47,1%) und im Kontrollarm 98 Ereignisse (47,1%). 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 im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 31,44 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,80; 1,42]; p=0,6589).

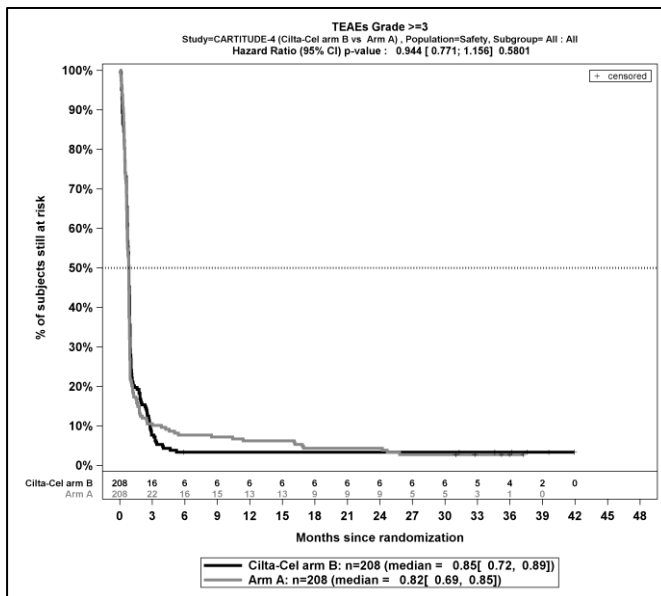
Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (2,9%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (21,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,12 [0,05; 0,28]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=0,14 [0,06; 0,32]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=-18,20% [-24,30%; -12,20%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,18; 1,21]; p=0,1163).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (4,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,09 [0,01; 0,74]; p=0,0060), das Relative Risiko (RR=0,10 [0,01; 0,78]; p=0,0281) und die Risikodifferenz (RD=-4,30% [-7,40%; -1,30%]; p=0,0054) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,04; 4,18]; p=0,4624).



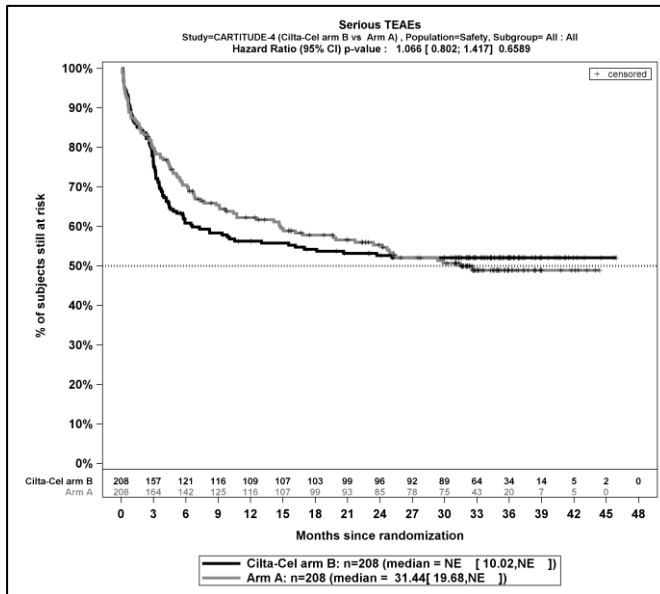
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



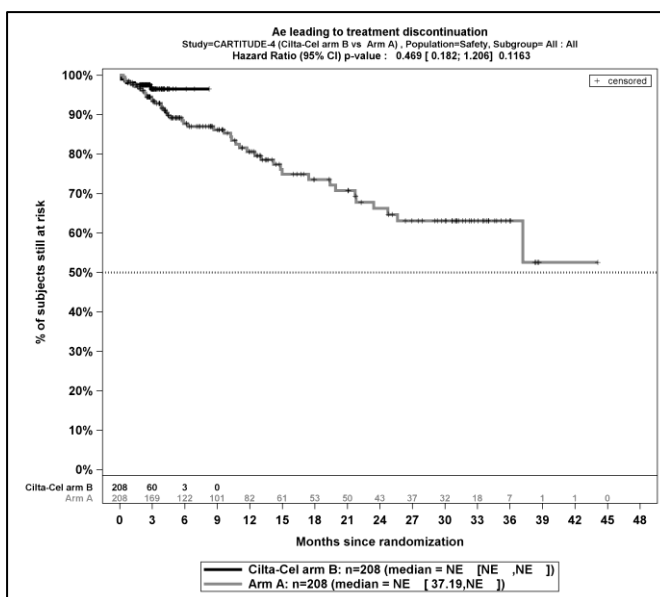
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



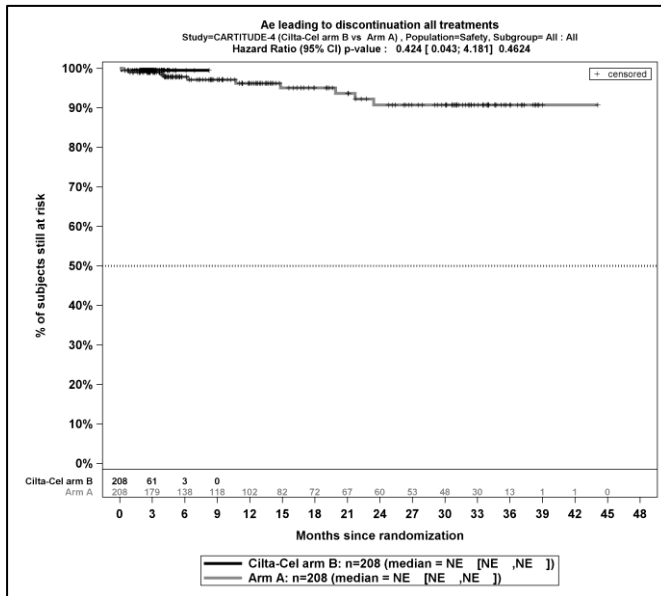
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

4.3.1.3.1.13.2 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT**4.3.1.3.1.13.2.1 Jegliche unerwünschten Ereignisse**

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Jegliche UE*, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	197/208 (94,7%)	0,82 [0,72; 0,89]	185/208 (88,9%)	0,82 [0,69; 0,85]	2,16 [1,04; 4,51] p=0,0331	1,06 [1,00; 1,13] p=0,0362	5,70% [0,40%; 11,10%] p=0,0344	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8477
Neutropenie	187/208 (89,9%)	0,92 [0,89; 0,95]	178/208 (85,6%)	0,87 [0,85; 0,92]	1,48 [0,82; 2,66] p=0,1821	1,05 [0,98; 1,13] p=0,1901	4,30% [-2,10%; 10,70%] p=0,1884	0,92 [0,74; 1,13] p=0,4233
Anämie	113/208 (54,3%)	4,14 [3,25; NA]	57/208 (27,4%)	NA [NA; NA]	3,48 [2,26; 5,38] p<0,0001	1,98 [1,55; 2,53] p<0,0001	26,70% [18,00%; 35,40%] p<0,0001	2,48 [1,79; 3,42] p<0,0001
Thrombozytopenie	113/208 (54,3%)	3,94 [3,15; NA]	67/208 (32,2%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,69; 3,79] p<0,0001	1,68 [1,33; 2,12] p<0,0001	22,00% [12,80%; 31,20%] p<0,0001	1,80 [1,33; 2,45] p=0,0002
Lymphopenie	47/208 (22,6%)	NA [NA; NA]	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,09; 3,06] p=0,0224	1,61 [1,06; 2,45] p=0,0241	8,60% [1,30%; 15,90%] p=0,0210	1,62 [1,02; 2,58] p=0,0406
Leukopenie	27/208 (13,0%)	NA [NA; NA]	16/208 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,93; 3,36] p=0,0787	1,69 [0,93; 3,06] p=0,0866	5,30% [-0,60%; 11,20%] p=0,0801	1,71 [0,92; 3,17] p=0,0911

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Febrile Neutropenie	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,50; 3,04] p=0,6548	1,22 [0,52; 2,85] p=0,6549	0,90% [-3,20%; 5,00%] p=0,6548	1,22 [0,50; 2,94] p=0,6635
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamte SOC	159/208 (76,4%)	3,25 [3,09; 3,58]	22/208 (10,6%)	NA [NA; NA]	32,45 [17,95; 58,69] p<0,0001	7,24 [4,86; 10,79] p<0,0001	66,30% [59,20%; 73,30%] p<0,0001	16,29 [10,21; 26,00] p<0,0001
Zytokin-Freisetzungssyndrom	134/208 (64,4%)	3,32 [3,15; 3,91]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	358,33 [50,71; 2531,80] p<0,0001	133,10 [19,06; 928,63] p<0,0001	64,40% [57,80%; 70,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^e
Hypogammaglobulinämie	94/208 (45,2%)	NA [9,36; NA]	18/208 (8,7%)	NA [NA; NA]	9,06 [5,15; 15,97] p<0,0001	5,24 [3,30; 8,32] p<0,0001	36,80% [29,10%; 44,50%] p<0,0001	7,29 [4,39; 12,10] p<0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	154/208 (74,0%)	2,63 [2,43; 2,83]	121/208 (58,2%)	4,40 [2,30; 16,53]	2,09 [1,38; 3,18] p=0,0005	1,28 [1,11; 1,47] p=0,0006	16,20% [7,20%; 25,10%] p=0,0004	1,36 [1,07; 1,73] p=0,0117
Übelkeit	101/208 (48,6%)	NA [3,38; NA]	43/208 (20,7%)	NA [NA; NA]	3,77 [2,43; 5,86] p<0,0001	2,35 [1,75; 3,17] p<0,0001	28,10% [19,40%; 36,70%] p<0,0001	2,84 [1,98; 4,06] p<0,0001
Diarrhoe	70/208 (33,7%)	NA [NA; NA]	65/208 (31,3%)	NA [40,48; NA]	1,12 [0,74; 1,68] p=0,5916	1,08 [0,82; 1,43] p=0,5937	2,50% [-6,60%; 11,50%] p=0,5930	1,11 [0,80; 1,56] p=0,5283
Obstipation	49/208 (23,6%)	NA [NA; NA]	47/208 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,67; 1,67] p=0,8156	1,04 [0,73; 1,48] p=0,8147	1,00% [-7,10%; 9,10%] p=0,8146	1,02 [0,69; 1,53] p=0,9092

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erbrechen	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	18/208 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,92; 3,23] p=0,0901	1,60 [0,92; 2,78] p=0,0929	5,20% [-0,80%; 11,30%] p=0,0877	1,66 [0,92; 2,99] p=0,0910
Abdominalschmerz	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,25; 1,27] p=0,1660	0,59 [0,28; 1,25] p=0,1698	-3,40% [-8,10%; 1,40%] p=0,1628	0,58 [0,27; 1,27] p=0,1728
Dyspepsie	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	6/208 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,61; 4,70] p=0,3104	1,66 [0,61; 4,51] p=0,3171	1,90% [-1,80%; 5,70%] p=0,3114	1,69 [0,62; 4,66] p=0,3074
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	141/208 (67,8%)	2,60 [1,87; 3,12]	147/208 (70,7%)	2,23 [1,64; 3,15]	0,86 [0,57; 1,31] p=0,4985	0,96 [0,84; 1,09] p=0,4967	-3,10% [-11,90%; 5,80%] p=0,4961	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4750
Ermüdung	60/208 (28,8%)	NA [NA; NA]	70/208 (33,7%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,52; 1,19] p=0,2584	0,85 [0,64; 1,13] p=0,2600	-5,20% [-14,10%; 3,80%] p=0,2588	0,84 [0,60; 1,19] p=0,3337
Asthenie	36/208 (17,3%)	NA [NA; NA]	34/208 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,65; 1,80] p=0,7723	1,06 [0,69; 1,64] p=0,7732	1,10% [-6,20%; 8,30%] p=0,7732	1,08 [0,67; 1,73] p=0,7539
Ödem peripher	35/208 (16,8%)	NA [NA; NA]	28/208 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,74; 2,22] p=0,3685	1,24 [0,78; 1,96] p=0,3682	3,10% [-3,70%; 10,00%] p=0,3657	1,30 [0,79; 2,15] p=0,3047
Fieber	32/208 (15,4%)	NA [NA; NA]	33/208 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,57; 1,65] p=0,9070	0,97 [0,62; 1,52] p=0,9068	-0,40% [-7,40%; 6,60%] p=0,9065	0,98 [0,60; 1,59] p=0,9337
Schüttelfrost	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,61; 3,61] p=0,3810	1,44 [0,64; 3,25] p=0,3820	1,90% [-2,30%; 6,10%] p=0,3783	1,44 [0,62; 3,38] p=0,3986

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	7/208 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,55; 3,99] p=0,4388	1,45 [0,57; 3,69] p=0,4398	1,50% [-2,30%; 5,30%] p=0,4374	1,46 [0,55; 3,83] p=0,4467
Grippeähnliche Erkrankung	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,90] p=0,0202	0,20 [0,05; 0,90] p=0,0363	-3,80% [-7,00%; -0,60%] p=0,0187	0,20 [0,04; 0,91] p=0,0372
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	132/208 (63,5%)	4,89 [3,91; 6,08]	159/208 (76,4%)	5,68 [3,78; 7,59]	0,53 [0,34; 0,81] p=0,0032	0,82 [0,73; 0,94] p=0,0034	-13,40% [-22,10%; -4,60%] p=0,0027	0,79 [0,63; 1,00] p=0,0510
Infektion der oberen Atemwege	23/208 (11,1%)	NA [NA; NA]	52/208 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,22; 0,64] p=0,0002	0,44 [0,28; 0,69] p=0,0004	-14,00% [-21,30%; -6,70%] p=0,0002	0,39 [0,24; 0,64] p=0,0002
COVID-19	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	63/208 (30,3%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,14; 0,42] p<0,0001	0,32 [0,20; 0,51] p<0,0001	-20,70% [-28,00%; -13,30%] p<0,0001	0,28 [0,17; 0,46] p<0,0001
Atemwegsinfektion	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,49; 2,00] p=0,9788	0,99 [0,52; 1,89] p=0,9788	-0,10% [-5,40%; 5,20%] p=0,9789	0,98 [0,50; 1,92] p=0,9446
Pneumonie	15/208 (7,2%)	NA [NA; NA]	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,30; 1,18] p=0,1355	0,63 [0,34; 1,17] p=0,1409	-4,30% [-9,90%; 1,30%] p=0,1345	0,61 [0,32; 1,16] p=0,1305
COVID-19 Lungenentzündung	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,39; 1,87] p=0,6842	0,86 [0,40; 1,81] p=0,6851	-1,00% [-5,70%; 3,70%] p=0,6847	0,86 [0,40; 1,86] p=0,6993
Nasopharyngitis	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	21/208 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,26; 1,15] p=0,1090	0,58 [0,29; 1,14] p=0,1139	-4,30% [-9,50%; 0,90%] p=0,1065	0,55 [0,27; 1,13] p=0,1036

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	15/208 (7,2%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,32; 1,60] p=0,4169	0,73 [0,34; 1,56] p=0,4187	-1,90% [-6,60%; 2,70%] p=0,4160	0,73 [0,34; 1,59] p=0,4256
Bronchitis	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	21/208 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,06; 0,52] p=0,0004	0,19 [0,07; 0,55] p=0,0020	-8,20% [-12,70%; -3,70%] p=0,0004	0,18 [0,06; 0,52] p=0,0015
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	121/208 (58,2%)	3,35 [2,96; 4,67]	110/208 (52,9%)	14,26 [5,75; NA]	1,23 [0,83; 1,82] p=0,2981	1,10 [0,92; 1,30] p=0,2974	5,10% [-4,40%; 14,60%] p=0,2957	1,18 [0,91; 1,53] p=0,2230
Kopfschmerzen	55/208 (26,4%)	NA [NA; NA]	27/208 (13,0%)	NA [NA; NA]	2,45 [1,47; 4,08] p=0,0005	2,05 [1,35; 3,10] p=0,0007	13,60% [6,10%; 21,10%] p=0,0004	2,27 [1,43; 3,61] p=0,0005
Periphere sensorische Neuropathie	33/208 (15,9%)	NA [NA; NA]	43/208 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,44; 1,20] p=0,2160	0,77 [0,51; 1,16] p=0,2154	-4,70% [-12,10%; 2,70%] p=0,2130	0,75 [0,47; 1,18] p=0,2091
Schwindelgefühl	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	30/208 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,41; 1,32] p=0,3003	0,77 [0,46; 1,27] p=0,3008	-3,40% [-9,70%; 3,00%] p=0,2978	0,74 [0,43; 1,28] p=0,2824
Tremor	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	22/208 (10,6%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,30; 1,22] p=0,1597	0,63 [0,34; 1,20] p=0,1636	-3,90% [-9,30%; 1,50%] p=0,1577	0,63 [0,32; 1,23] p=0,1777
Parästhesie	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,51; 2,88] p=0,6599	1,20 [0,53; 2,72] p=0,6593	1,00% [-3,30%; 5,30%] p=0,6584	1,21 [0,52; 2,81] p=0,6538
Gesichtslähmung	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	12,05 [1,52; 95,63] p=0,0032	11,11 [1,45; 85,17] p=0,0205	4,80% [1,70%; 8,00%] p=0,0029	11,35 [1,47; 87,94] p=0,0200

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	108/208 (51,9%)	4,73 [3,15; NA]	129/208 (62,0%)	7,16 [3,55; 16,99]	0,66 [0,45; 0,98] p=0,0393	0,84 [0,71; 0,99] p=0,0410	-9,90% [-19,40%; -0,50%] p=0,0391	0,80 [0,62; 1,04] p=0,0927
Arthralgie	33/208 (15,9%)	NA [NA; NA]	34/208 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,57; 1,63] p=0,8920	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8917	-0,50% [-7,60%; 6,60%] p=0,8917	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9800
Rückenschmerzen	32/208 (15,4%)	NA [NA; NA]	46/208 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,38; 1,05] p=0,0745	0,69 [0,47; 1,04] p=0,0760	-6,80% [-14,10%; 0,60%] p=0,0722	0,68 [0,43; 1,06] p=0,0884
Knochenschmerzen	21/208 (10,1%)	NA [NA; NA]	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,46; 1,59] p=0,6310	0,87 [0,50; 1,52] p=0,6308	-1,50% [-7,50%; 4,50%] p=0,6302	0,87 [0,48; 1,57] p=0,6477
Muskelspasmen	21/208 (10,1%)	NA [NA; NA]	31/208 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,36; 1,16] p=0,1386	0,68 [0,40; 1,14] p=0,1418	-4,80% [-11,20%; 1,50%] p=0,1376	0,68 [0,39; 1,19] p=0,1754
Schmerz in einer Extremität	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	18/208 (8,7%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,47; 1,89] p=0,8794	0,95 [0,50; 1,80] p=0,8803	-0,40% [-5,80%; 5,00%] p=0,8801	0,95 [0,49; 1,85] p=0,8863
Myalgie	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,57; 2,88] p=0,5522	1,26 [0,58; 2,71] p=0,5546	1,40% [-3,20%; 6,00%] p=0,5536	1,27 [0,58; 2,81] p=0,5469
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	22/208 (10,6%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,27; 1,15] p=0,1101	0,59 [0,31; 1,13] p=0,1137	-4,30% [-9,60%; 0,90%] p=0,1074	0,59 [0,29; 1,16] p=0,1265
Muskuläre Schwäche	8/208 (3,8%)	NA [NA; NA]	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,23; 1,36] p=0,1943	0,57 [0,24; 1,34] p=0,2014	-2,90% [-7,20%; 1,40%] p=0,1926	0,57 [0,24; 1,35] p=0,2014
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	105/208 (50,5%)	6,11 [3,75; NA]	71/208 (34,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,34; 2,98] p=0,0006	1,49 [1,18; 1,87] p=0,0007	16,60% [7,30%; 26,00%] p=0,0005	1,70 [1,26; 2,31] p=0,0006
Hypokaliämie	39/208 (18,8%)	NA [NA; NA]	19/208 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,32; 4,37] p=0,0036	2,08 [1,25; 3,46] p=0,0045	9,80% [3,30%; 16,40%] p=0,0031	2,23 [1,28; 3,86] p=0,0043
Appetit vermindert	34/208 (16,3%)	NA [NA; NA]	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,49; 5,58] p=0,0011	2,63 [1,42; 4,87] p=0,0020	10,20% [4,10%; 16,30%] p=0,0010	2,80 [1,48; 5,32] p=0,0016
Hypomagnesiämie	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,97; 4,80] p=0,0563	1,99 [0,97; 4,11] p=0,0620	4,80% [-0,10%; 9,70%] p=0,0545	2,04 [0,95; 4,35] p=0,0669
Hypophosphatämie	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,04; 5,11] p=0,0339	2,23 [1,03; 4,81] p=0,0417	5,30% [0,40%; 10,30%] p=0,0349	2,38 [1,08; 5,23] p=0,0308
Hyperkalzämie	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	7/208 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,83; 5,18] p=0,1092	2,03 [0,84; 4,91] p=0,1179	3,50% [-0,80%; 7,70%] p=0,1104	2,08 [0,84; 5,16] p=0,1137
Hyperglykämie	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,32; 1,76] p=0,5170	0,77 [0,34; 1,72] p=0,5176	-1,50% [-5,90%; 3,00%] p=0,5156	0,79 [0,35; 1,81] p=0,5766
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	90/208 (43,3%)	NA [6,54; NA]	94/208 (45,2%)	38,44 [16,16; NA]	0,92 [0,62; 1,35] p=0,6600	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6577	-2,10% [-11,60%; 7,30%] p=0,6577	0,94 [0,70; 1,25] p=0,6533
Husten	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	38/208 (18,3%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,41; 1,20] p=0,1955	0,74 [0,48; 1,16] p=0,1943	-4,60% [-11,60%; 2,30%] p=0,1910	0,71 [0,43; 1,16] p=0,1694

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	28/208 (13,5%)	NA [NA; NA]	43/208 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,34; 0,97] p=0,0370	0,63 [0,40; 0,98] p=0,0399	-7,70% [-14,90%; -0,50%] p=0,0359	0,63 [0,39; 1,02] p=0,0623
Schmerzen im Oropharynx	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	8/208 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,43; 3,00] p=0,7997	1,13 [0,44; 2,89] p=0,7996	0,50% [-3,30%; 4,30%] p=0,7990	1,16 [0,45; 3,00] p=0,7670
Nasenverstopfung	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,33; 2,02] p=0,6602	0,82 [0,35; 1,94] p=0,6595	-0,90% [-5,00%; 3,20%] p=0,6588	0,83 [0,34; 1,99] p=0,6707
Husten mit Auswurf	7/208 (3,4%)	NA [NA; NA]	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,24; 1,65] p=0,3412	0,64 [0,25; 1,63] p=0,3471	-1,90% [-5,80%; 2,00%] p=0,3407	0,64 [0,25; 1,64] p=0,3485
Epistaxis	6/208 (2,9%)	NA [NA; NA]	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,18; 1,33] p=0,1521	0,50 [0,19; 1,32] p=0,1632	-2,90% [-6,80%; 1,10%] p=0,1524	0,46 [0,17; 1,24] p=0,1232
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	70/208 (33,7%)	NA [NA; NA]	63/208 (30,3%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,79; 1,80] p=0,4079	1,13 [0,85; 1,49] p=0,4106	3,80% [-5,20%; 12,70%] p=0,4084	1,16 [0,82; 1,63] p=0,4052
Ausschlag	22/208 (10,6%)	NA [NA; NA]	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,11 [1,00; 4,46] p=0,0470	2,00 [0,99; 4,01] p=0,0527	5,30% [0,10%; 10,50%] p=0,0460	2,05 [1,00; 4,24] p=0,0514
Pruritus	19/208 (9,1%)	NA [NA; NA]	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,85; 4,06] p=0,1152	1,77 [0,86; 3,63] p=0,1199	4,00% [-0,90%; 8,90%] p=0,1119	1,78 [0,84; 3,73] p=0,1296
Untersuchungen								
Gesamte SOC	50/208 (24,0%)	NA [NA; NA]	46/208 (22,1%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5943	1,10 [0,78; 1,55] p=0,5910	2,20% [-5,70%; 10,10%] p=0,5910	1,11 [0,74; 1,66] p=0,6054

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	15/208 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,56; 2,41] p=0,6905	1,15 [0,59; 2,24] p=0,6888	1,00% [-4,00%; 6,10%] p=0,6875	1,12 [0,56; 2,25] p=0,7497
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	5,37 [1,47; 19,64] p=0,0054	4,71 [1,41; 15,71] p=0,0117	5,40% [1,60%; 9,10%] p=0,0049	5,18 [1,49; 18,07] p=0,0098
Aspartataminotransferase erhöht	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	7/208 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,62; 4,36] p=0,3169	1,61 [0,63; 4,11] p=0,3191	2,00% [-1,90%; 5,90%] p=0,3117	1,61 [0,62; 4,15] p=0,3267
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,03 [0,91; 10,05] p=0,0605	2,83 [0,91; 8,83] p=0,0733	3,40% [-0,10%; 6,90%] p=0,0573	2,82 [0,90; 8,88] p=0,0760
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	46/208 (22,1%)	NA [NA; NA]	83/208 (39,9%)	NA [33,97; NA]	0,43 [0,28; 0,66] p=0,0001	0,56 [0,41; 0,76] p=0,0002	-17,60% [-26,30%; -8,80%] p<0,0001	0,49 [0,34; 0,71] p=0,0001
Schlaflosigkeit	23/208 (11,1%)	NA [NA; NA]	55/208 (26,4%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,21; 0,60] p<0,0001	0,42 [0,27; 0,66] p=0,0002	-15,30% [-22,60%; -7,90%] p<0,0001	0,38 [0,23; 0,62] p=0,0001
Angst	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,28; 1,64] p=0,3890	0,70 [0,31; 1,59] p=0,3915	-1,90% [-6,20%; 2,40%] p=0,3878	0,69 [0,30; 1,63] p=0,4006
Depression	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,88] p=0,0065	0,10 [0,01; 0,79] p=0,0290	-4,30% [-7,40%; -1,20%] p=0,0059	0,10 [0,01; 0,75] p=0,0254
Gefäßerkrankungen								

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	46/208 (22,1%)	NA [NA; NA]	52/208 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,55; 1,36] p=0,5300	0,90 [0,63; 1,27] p=0,5299	-2,60% [-10,80%; 5,60%] p=0,5297	0,89 [0,60; 1,33] p=0,5749
Hypotonie	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	9,20 [2,05; 41,20] p=0,0004	8,74 [2,00; 38,26] p=0,0040	7,30% [3,30%; 11,20%] p=0,0003	8,76 [2,02; 37,91] p=0,0037
Hypertonie	15/208 (7,2%)	NA [NA; NA]	22/208 (10,6%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,34; 1,33] p=0,2479	0,70 [0,37; 1,30] p=0,2531	-3,20% [-8,80%; 2,30%] p=0,2521	0,68 [0,35; 1,32] p=0,2544
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	33/208 (15,9%)	NA [NA; NA]	38/208 (18,3%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,51; 1,42] p=0,5409	0,88 [0,57; 1,34] p=0,5421	-2,30% [-9,50%; 5,00%] p=0,5419	0,93 [0,58; 1,49] p=0,7705
Sturz	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,30; 1,81] p=0,5099	0,76 [0,33; 1,74] p=0,5119	-1,40% [-5,60%; 2,80%] p=0,5104	0,77 [0,32; 1,84] p=0,5579
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	22/208 (10,6%)	NA [NA; NA]	26/208 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,45; 1,52] p=0,5265	0,84 [0,50; 1,43] p=0,5320	-1,90% [-8,00%; 4,10%] p=0,5305	0,88 [0,50; 1,57] p=0,6763
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	46/208 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,21; 0,66] p=0,0005	0,43 [0,27; 0,71] p=0,0008	-12,60% [-19,50%; - 5,60%] p=0,0004	0,41 [0,24; 0,69] p=0,0008
Sehen verschwommen	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,10; 1,02] p=0,0442	0,34 [0,11; 1,02] p=0,0554	-3,80% [-7,50%; - 0,10%] p=0,0421	0,33 [0,11; 1,02] p=0,0549

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Katarakt	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	15/208 (7,2%)	NA [NA; NA]	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0004	0,07 [0,01; 0,50] p=0,0088	-6,70% [-10,40%; -3,10%] p=0,0003	0,06 [0,01; 0,46] p=0,0068
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,52; 1,94] p=0,9988	1,00 [0,56; 1,79] p=0,9988	0,00% [-5,60%; 5,60%] p=0,9988	1,02 [0,55; 1,91] p=0,9415
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	26/208 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,21; 0,87] p=0,0170	0,46 [0,24; 0,89] p=0,0207	-6,80% [-12,30%; -1,30%] p=0,0160	0,42 [0,21; 0,83] p=0,0129
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,39; 2,16] p=0,8505	0,93 [0,42; 2,05] p=0,8492	-0,40% [-4,80%; 3,90%] p=0,8486	0,90 [0,40; 2,04] p=0,8016
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,35; 1,95] p=0,6569	0,83 [0,37; 1,88] p=0,6566	-1,00% [-5,30%; 3,30%] p=0,6561	0,84 [0,36; 1,94] p=0,6788
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der</p>								

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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>vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an. e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wird.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Für den Endpunkt *Jegliche UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,16 [1,04; 4,51]; p=0,0331, RR=1,06 [1,00; 1,13]; p=0,0362). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Anämie* (OR=3,48 [2,26; 5,38]; p<0,0001, RR=1,98 [1,55; 2,53]; p<0,0001), *Thrombozytopenie* (OR=2,53 [1,69; 3,79]; p<0,0001, RR=1,68 [1,33; 2,12]; p<0,0001), *Lymphopenie* (OR=1,82 [1,09; 3,06]; p=0,0224, RR=1,61 [1,06; 2,45]; p=0,0241). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Anämie* (HR=2,48 [1,79; 3,42]; p<0,0001), *Thrombozytopenie* (HR=1,80 [1,33; 2,45]; p=0,0002), *Lymphopenie* (HR=1,62 [1,02; 2,58]; p=0,0406).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=32,45 [17,95; 58,69]; p<0,0001, RR=7,24 [4,86; 10,79]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=16,29 [10,21; 26,00]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Zytokin-Freisetzungssyndrom* (OR=358,33 [50,71; 2531,80]; p<0,0001, RR=133,10 [19,06; 928,63]; p<0,0001), *Hypogammaglobulinämie* (OR=9,06 [5,15; 15,97]; p<0,0001, RR=5,24 [3,30; 8,32]; p<0,0001). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypogammaglobulinämie* (HR=7,29 [4,39; 12,10]; p<0,0001).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,09 [1,38; 3,18]; p=0,0005, RR=1,28 [1,11; 1,47]; p=0,0006), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,36 [1,07; 1,73]; p=0,0117). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Übelkeit* (OR=3,77 [2,43; 5,86]; p<0,0001, RR=2,35 [1,75; 3,17]; p<0,0001). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Übelkeit* (HR=2,84 [1,98; 4,06]; p<0,0001).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Grippeähnliche Erkrankung* (OR=0,19 [0,04; 0,90]; p=0,0202, RR=0,20 [0,05; 0,90]; p=0,0363). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Grippeähnliche Erkrankung* (HR=0,20 [0,04; 0,91]; p=0,0372).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,53 [0,34; 0,81]; p=0,0032, RR=0,82 [0,73; 0,94]; p=0,0034). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Infektion der oberen Atemwege* (OR=0,37 [0,22; 0,64]; p=0,0002, RR=0,44 [0,28; 0,69]; p=0,0004), *COVID-19* (OR=0,24 [0,14; 0,42]; p<0,0001, RR=0,32 [0,20; 0,51]; p<0,0001), *Bronchitis* (OR=0,18 [0,06; 0,52]; p=0,0004, RR=0,19 [0,07; 0,55]; p=0,0020). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Infektion der oberen Atemwege* (HR=0,39 [0,24; 0,64]; p=0,0002), *COVID-19* (HR=0,28 [0,17; 0,46]; p<0,0001), *Bronchitis* (HR=0,18 [0,06; 0,52]; p=0,0015).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Kopfschmerz* (OR=2,45 [1,47; 4,08]; p=0,0005, RR=2,05 [1,35; 3,10]; p=0,0007), *Gesichtslähmung* (OR=12,05 [1,52; 95,63]; p=0,0032, RR=11,11 [1,45; 85,17]; p=0,0205). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Kopfschmerz* (HR=2,27 [1,43; 3,61]; p=0,0005), *Gesichtslähmung* (HR=11,35 [1,47; 87,94]; p=0,0200).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,66 [0,45; 0,98]; p=0,0393, RR=0,84 [0,71; 0,99]; p=0,0410). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,00 [1,34; 2,98]; p=0,0006, RR=1,49 [1,18; 1,87]; p=0,0007), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,70 [1,26; 2,31]; p=0,0006). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypokaliämie* (OR=2,40 [1,32; 4,37]; p=0,0036, RR=2,08 [1,25; 3,46]; p=0,0045), *Appetit vermindert* (OR=2,88 [1,49; 5,58]; p=0,0011, RR=2,63 [1,42; 4,87]; p=0,0020), *Hypophosphatämie* (OR=2,30 [1,04; 5,11]; p=0,0339, RR=2,23 [1,03; 4,81]; p=0,0417). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypokaliämie* (HR=2,23 [1,28; 3,86]; p=0,0043), *Appetit vermindert* (HR=2,80 [1,48; 5,32]; p=0,0016), *Hypophosphatämie* (HR=2,38 [1,08; 5,23]; p=0,0308).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Dyspnoe* (OR=0,57 [0,34; 0,97]; p=0,0370, RR=0,63 [0,40; 0,98]; p=0,0399).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ausschlag* (OR=2,11 [1,00; 4,46]; p=0,0470, RR=2,00 [0,99; 4,01]; p=0,0527).

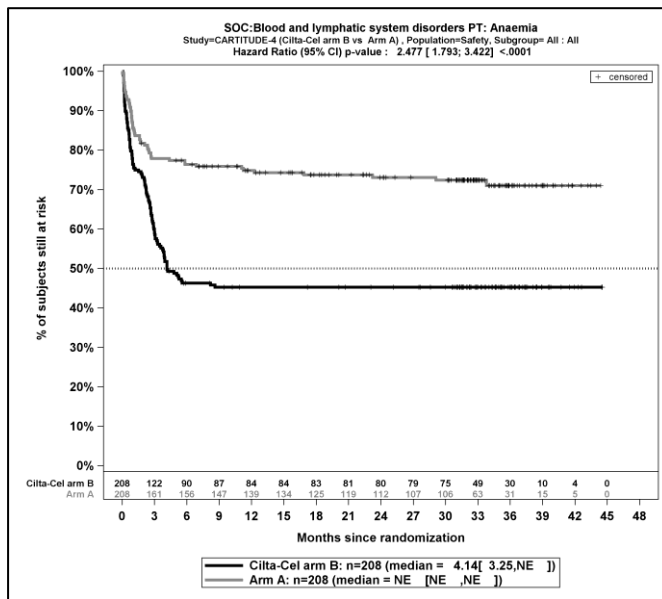
Es zeigen sich innerhalb der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Gamma-Glutamyltransferase erhöht* (OR=5,37 [1,47; 19,64]; p=0,0054, RR=4,71 [1,41; 15,71]; p=0,0117). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Gamma-Glutamyltransferase erhöht* (HR=5,18 [1,49; 18,07]; p=0,0098).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,43 [0,28; 0,66]; p=0,0001, RR=0,56 [0,41; 0,76]; p=0,0002), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=0,49 [0,34; 0,71]; p=0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Schlaflosigkeit* (OR=0,35 [0,21; 0,60]; p<0,0001, RR=0,42 [0,27; 0,66]; p=0,0002), *Depression* (OR=0,10 [0,01; 0,88]; p=0,0065, RR=0,10 [0,01; 0,79]; p=0,0290). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Schlaflosigkeit* (HR=0,38 [0,23; 0,62]; p=0,0001), *Depression* (HR=0,10 [0,01; 0,75]; p=0,0254).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypotonie* (OR=9,20 [2,05; 41,20]; p=0,0004, RR=8,74 [2,00; 38,26]; p=0,0040). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypotonie* (HR=8,76 [2,02; 37,91]; p=0,0037).

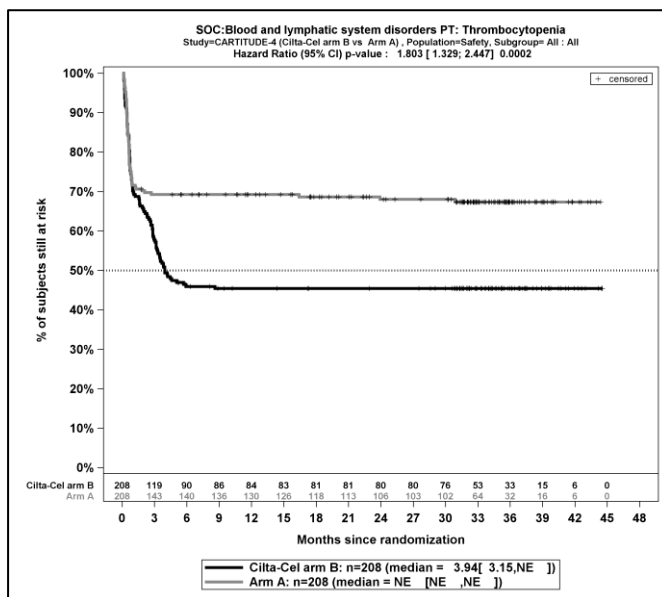
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Augenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,37 [0,21; 0,66]; p=0,0005, RR=0,43 [0,27; 0,71]; p=0,0008), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=0,41 [0,24; 0,69]; p=0,0008). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Sehen verschwommen* (OR=0,33 [0,10; 1,02]; p=0,0442, RR=0,34 [0,11; 1,02]; p=0,0554), *Katarakt* (OR=0,06 [0,01; 0,47]; p=0,0004, RR=0,07 [0,01; 0,50]; p=0,0088). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Katarakt* (HR=0,06 [0,01; 0,46]; p=0,0068).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,43 [0,21; 0,87]; p=0,0170, RR=0,46 [0,24; 0,89]; p=0,0207). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,42 [0,21; 0,83]; p=0,0129.



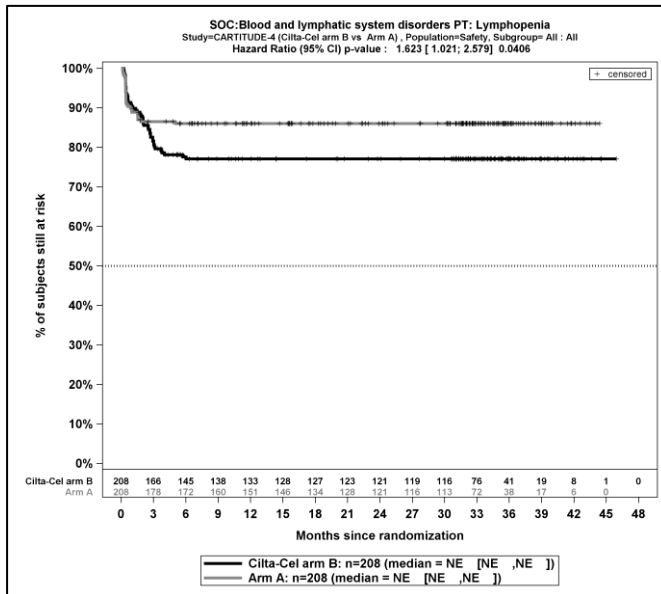
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE - PT Anämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



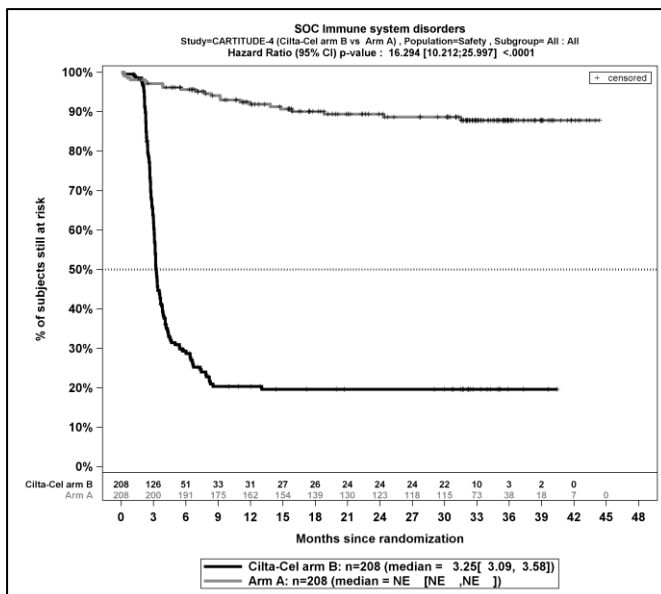
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE - PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



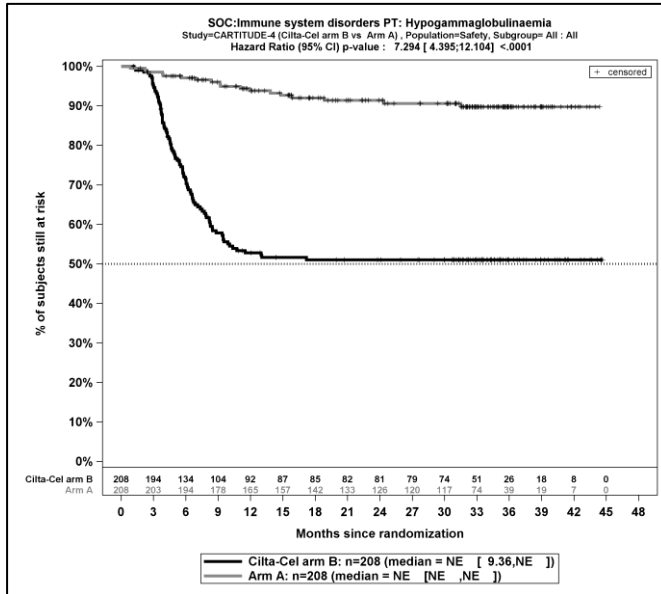
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



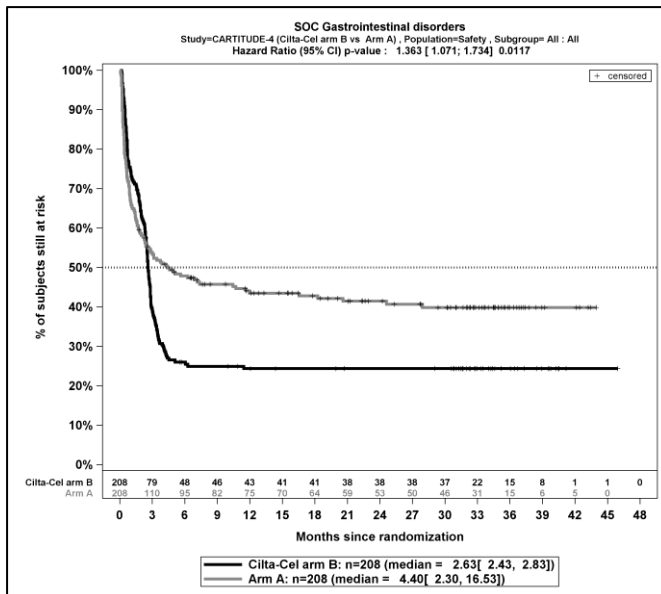
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Immunsystems*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



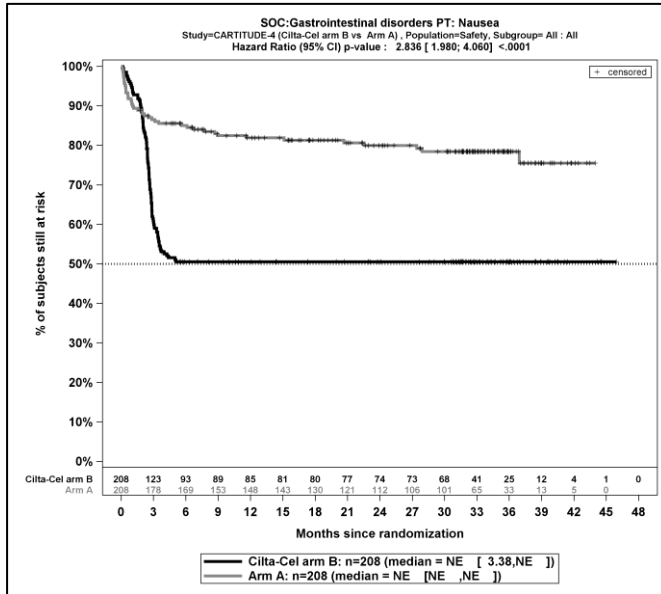
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT Hypogammaglobulinämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



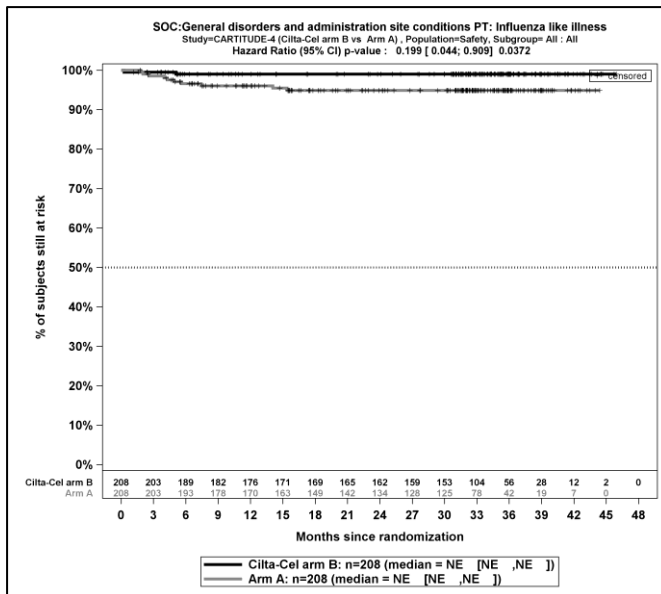
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



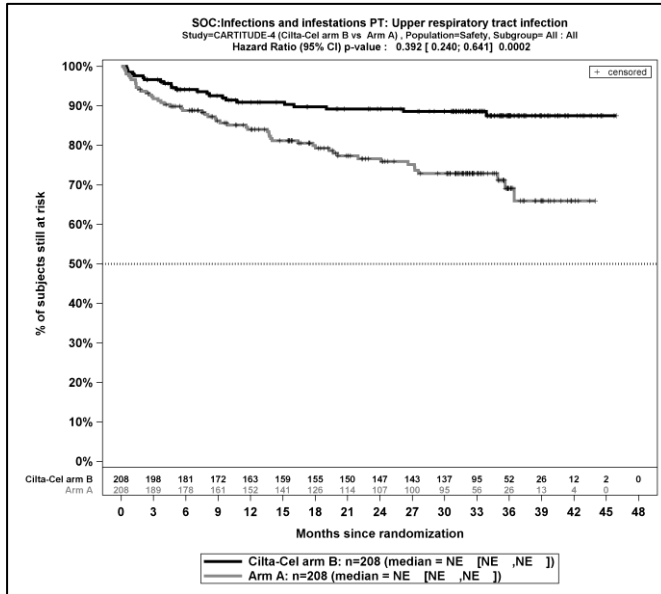
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT Übelkeit*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



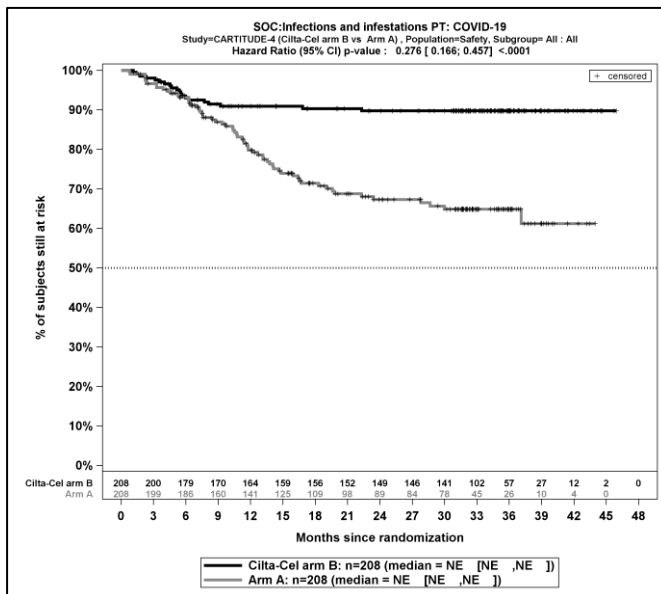
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT Grippeähnliche Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



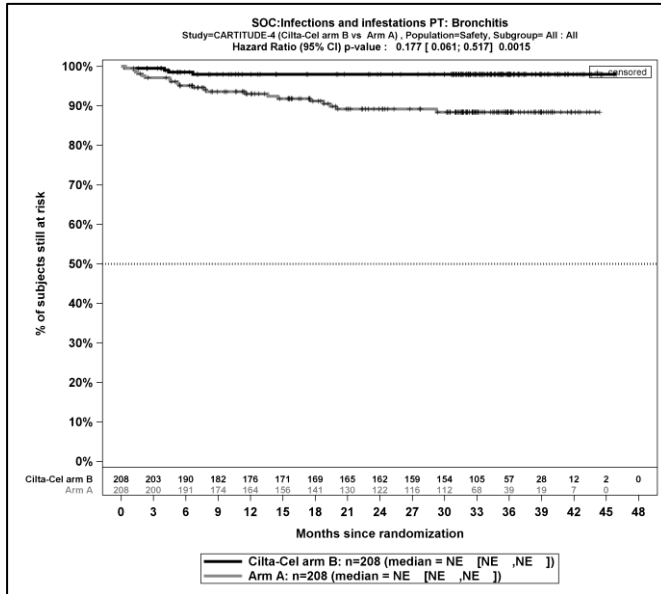
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



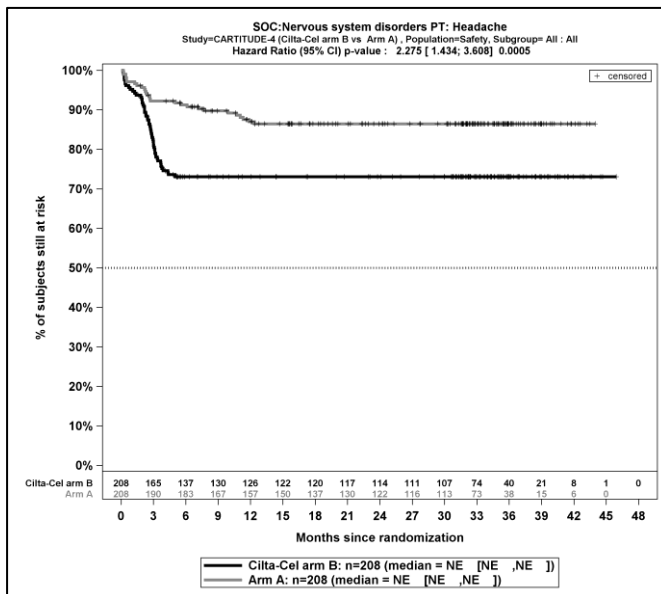
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT COVID-19*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



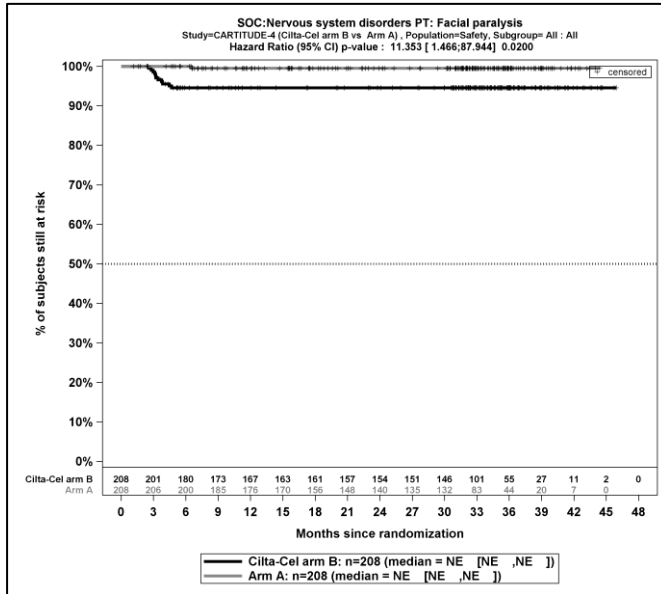
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT Bronchitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



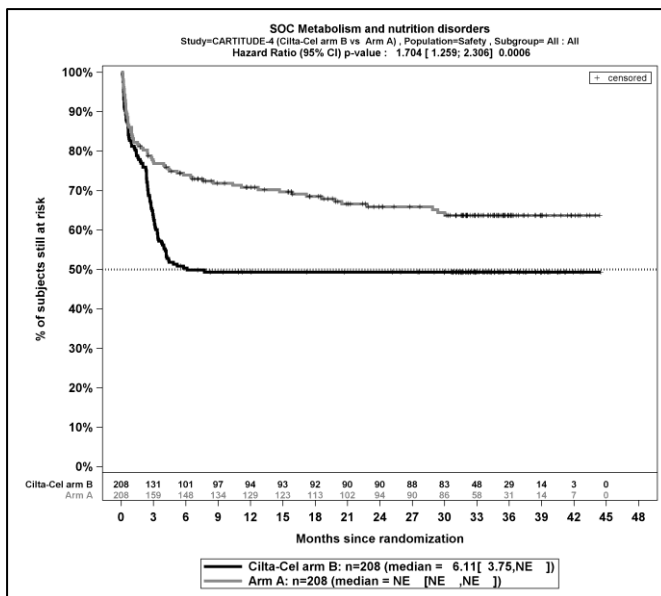
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT Kopfschmerzen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



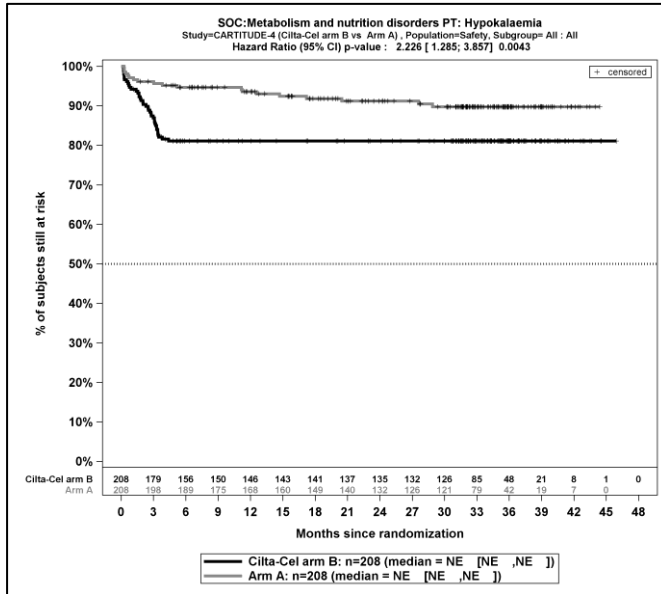
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT Gesichtslähmung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



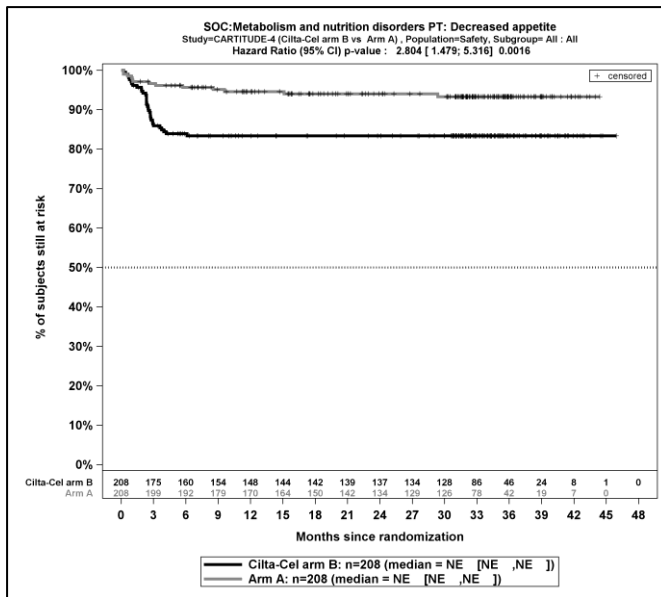
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



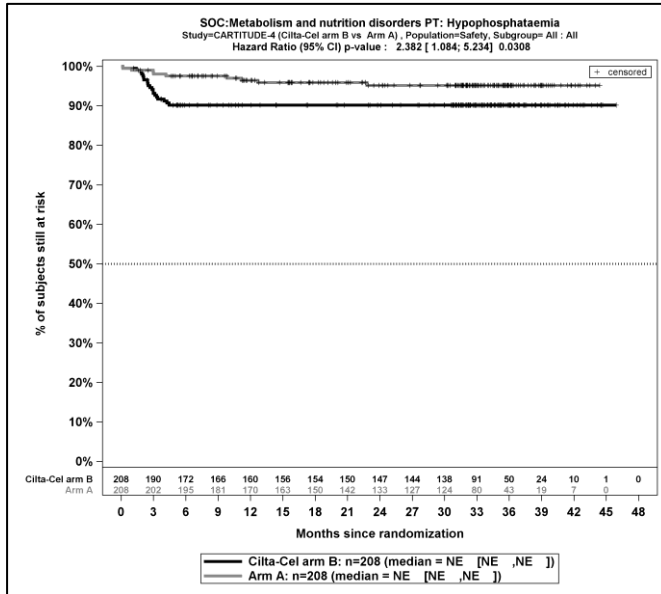
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT Hyperkaliämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



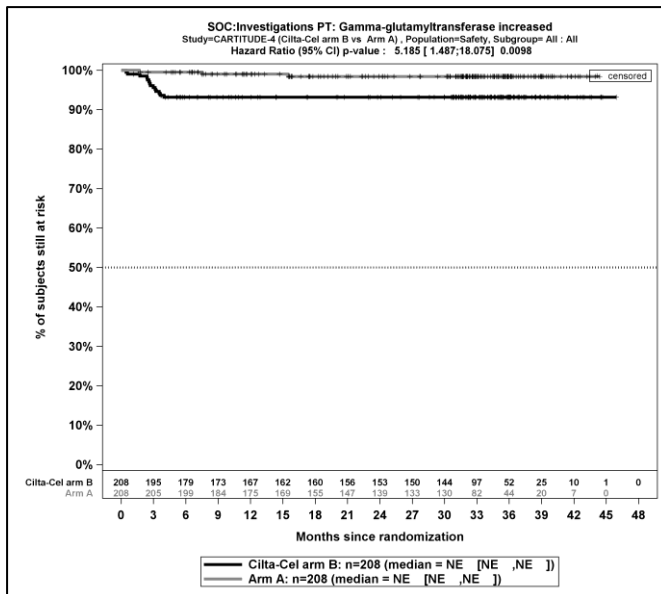
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT Appetit vermindert*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



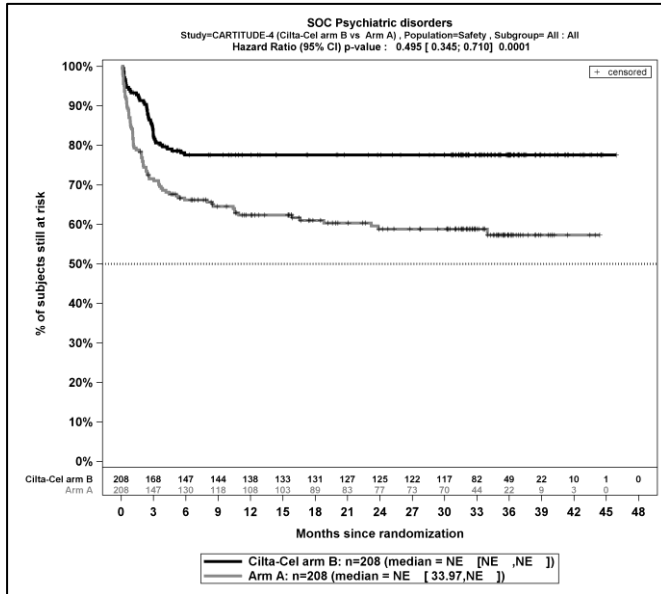
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE - PT Hypophosphatämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



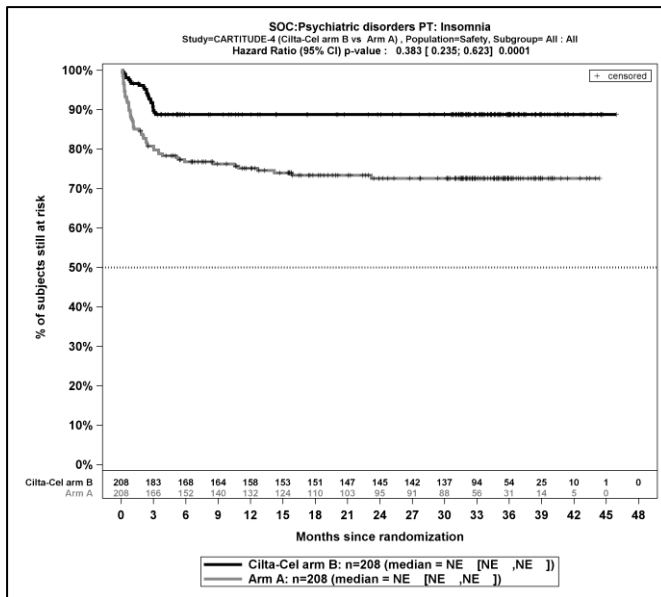
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



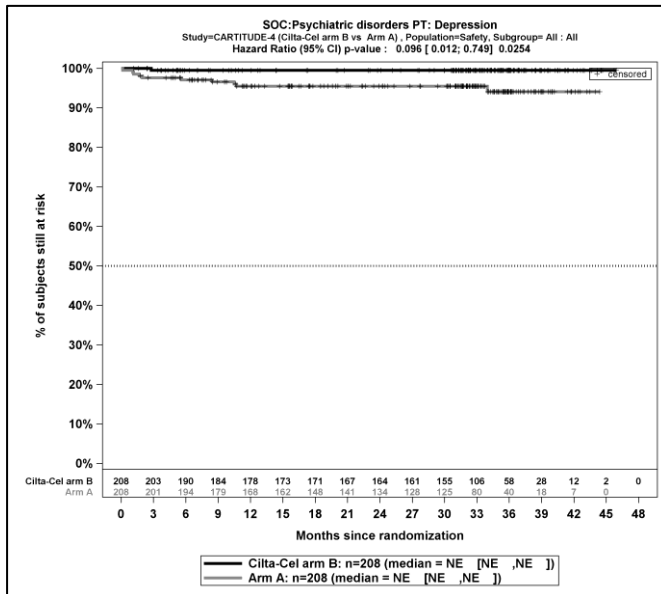
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



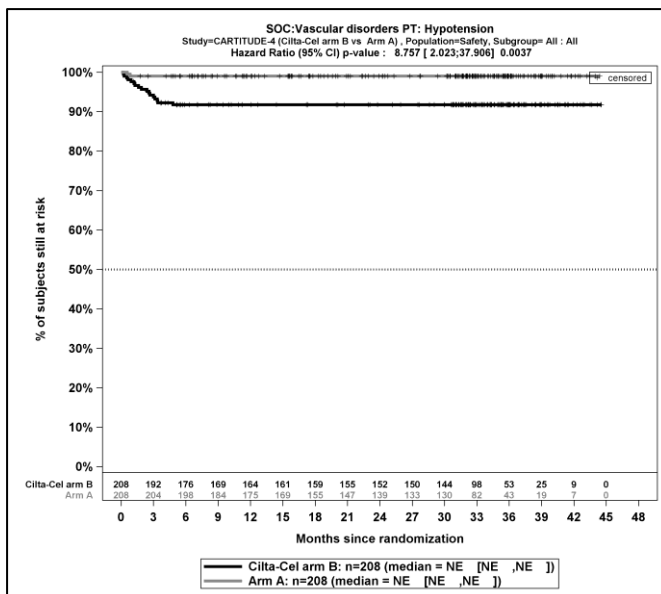
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT Schlaflosigkeit*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



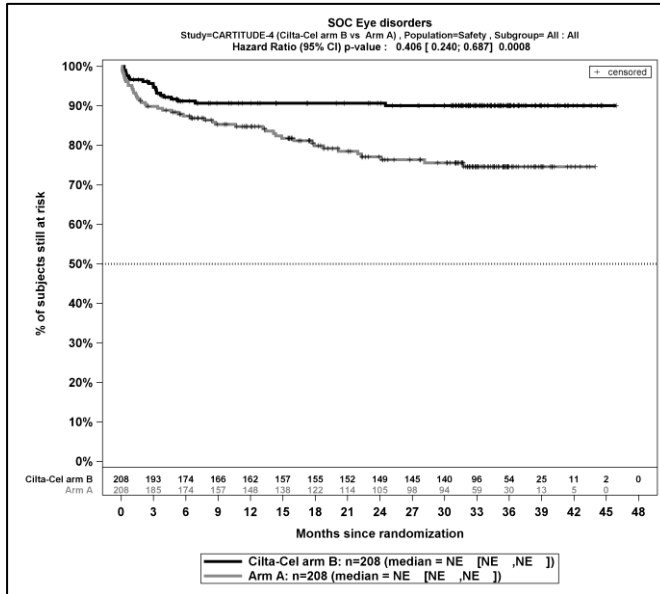
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE - PT Depression, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



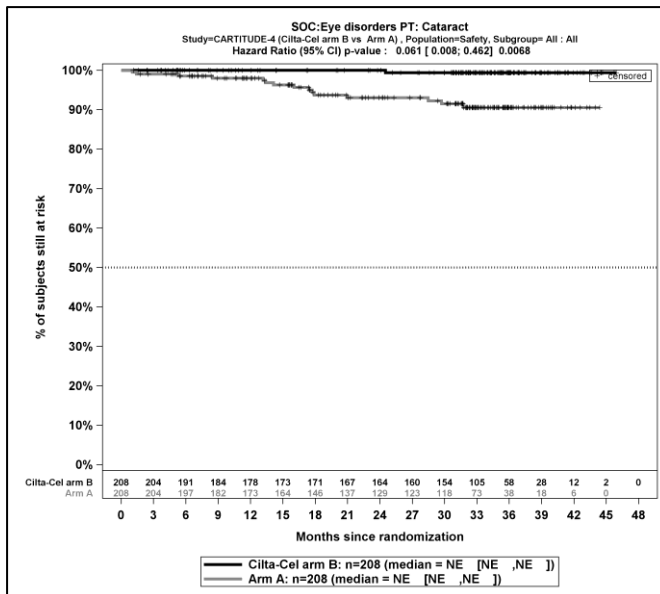
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE - PT Hypotonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



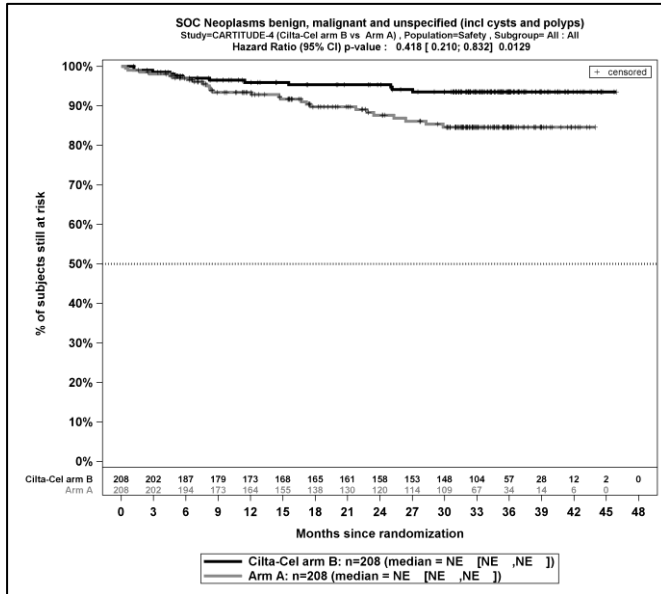
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - PT Katarakt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

4.3.1.3.1.13.2.2 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%- KI] p-Wert ^c	RR [95%- KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%- KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	196/208 (94,2%)	0,87 [0,82; 0,92]	179/208 (86,1%)	0,85 [0,82; 0,89]	2,52 [1,27; 4,99] p=0,0055	1,09 [1,02; 1,17] p=0,0070	8,10% [2,30%; 13,90%] p=0,0062	1,00 [0,81; 1,23] p=1,0000
Neutropenie	187/208 (89,9%)	0,94 [0,92; 0,95]	171/208 (82,2%)	0,89 [0,85; 0,92]	1,88 [1,07; 3,29] p=0,0242	1,09 [1,01; 1,18] p=0,0284	7,60% [0,90%; 14,30%] p=0,0267	0,96 [0,78; 1,19] p=0,7187
Thrombozytopenie	87/208 (41,8%)	NA [NA; NA]	41/208 (19,7%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,93; 4,74] p<0,0001	2,12 [1,55; 2,91] p<0,0001	22,00% [13,50%; 30,50%] p<0,0001	2,34 [1,61; 3,41] p<0,0001
Anämie	74/208 (35,6%)	NA [NA; NA]	31/208 (14,9%)	NA [NA; NA]	3,54 [2,13; 5,88] p<0,0001	2,39 [1,67; 3,43] p<0,0001	20,50% [12,80%; 28,30%] p<0,0001	2,79 [1,82; 4,26] p<0,0001
Lymphopenie	44/208 (21,2%)	NA [NA; NA]	25/208 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,99 [1,16; 3,42] p=0,0121	1,76 [1,12; 2,75] p=0,0137	9,10% [2,10%; 16,10%] p=0,0111	1,81 [1,11; 2,96] p=0,0176
Leukopenie	25/208 (12,0%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,26; 5,67] p=0,0081	2,50 [1,22; 5,11] p=0,0122	7,20% [1,90%; 12,50%] p=0,0082	2,62 [1,26; 5,45] p=0,0102
Febrile Neutropenie	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,50; 3,04] p=0,6548	1,22 [0,52; 2,85] p=0,6549	0,90% [-3,20%; 5,00%] p=0,6548	1,22 [0,50; 2,94] p=0,6635

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	59/208 (28,4%)	NA [NA; NA]	63/208 (30,3%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,59; 1,39] p=0,6636	0,94 [0,69; 1,26] p=0,6626	-1,90% [-10,70%; 6,80%] p=0,6622	0,96 [0,67; 1,37] p=0,8116
COVID-19 Lungenentzündung	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,31; 1,61] p=0,4007	0,71 [0,32; 1,57] p=0,4036	-1,90% [-6,40%; 2,60%] p=0,4007	0,71 [0,32; 1,61] p=0,4124
Pneumonie	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,31; 1,82] p=0,5228	0,76 [0,33; 1,77] p=0,5251	-1,40% [-5,60%; 2,80%] p=0,5223	0,73 [0,31; 1,74] p=0,4794
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	27/208 (13,0%)	NA [NA; NA]	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,12; 4,41] p=0,0198	2,09 [1,10; 3,98] p=0,0242	6,80% [1,10%; 12,50%] p=0,0193	2,21 [1,14; 4,30] p=0,0188
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamte SOC	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	11,30 [2,58; 49,39] p<0,0001	10,17 [2,41; 42,82] p=0,0016	8,80% [4,50%; 13,00%] p<0,0001	10,44 [2,44; 44,70] p=0,0016
Hypogammaglobulinämie	16/208 (7,7%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	8,69 [1,98; 38,23] p=0,0007	8,14 [1,90; 34,93] p=0,0048	6,80% [2,90%; 10,70%] p=0,0006	8,30 [1,91; 36,13] p=0,0048
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,42; 2,02] p=0,8433	0,93 [0,45; 1,92] p=0,8425	-0,50% [-5,20%; 4,30%] p=0,8424	0,95 [0,45; 2,02] p=0,8900
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,44; 2,28] p=0,9985	1,00 [0,46; 2,17] p=0,9985	0,00% [-4,50%; 4,50%] p=0,9985	1,02 [0,46; 2,28] p=0,9554

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,42; 2,47] p=0,9563	1,02 [0,46; 2,26] p=0,9556	0,10% [-4,10%; 4,30%] p=0,9557	1,01 [0,44; 2,32] p=0,9889
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,37; 1,93] p=0,6865	0,85 [0,39; 1,86] p=0,6859	-0,90% [-5,40%; 3,60%] p=0,6854	0,85 [0,38; 1,91] p=0,7015
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,42; 2,48] p=0,9636	1,02 [0,44; 2,39] p=0,9636	0,10% [-4,10%; 4,30%] p=0,9638	1,00 [0,42; 2,41] p=0,9933
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,36; 2,25] p=0,8190	0,90 [0,37; 2,20] p=0,8196	-0,50% [-4,50%; 3,60%] p=0,8189	0,86 [0,35; 2,12] p=0,7370
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	8/208 (3,8%)	NA [NA; NA]	15/208 (7,2%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,21; 1,27] p=0,1487	0,55 [0,24; 1,25] p=0,1540	-3,20% [-7,60%; 1,10%] p=0,1455	0,53 [0,22; 1,24] p=0,1440
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	8/208 (3,8%)	NA [NA; NA]	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,26; 1,65] p=0,3686	0,67 [0,28; 1,59] p=0,3689	-1,90% [-6,00%; 2,20%] p=0,3666	0,67 [0,27; 1,63] p=0,3747
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,79] p=0,0117	0,23 [0,07; 0,81] p=0,0214	-4,80% [-8,40%; -1,10%] p=0,0107	0,23 [0,07; 0,80] p=0,0214

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Die Auswertung erfolgt innerhalb der Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Citacel an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

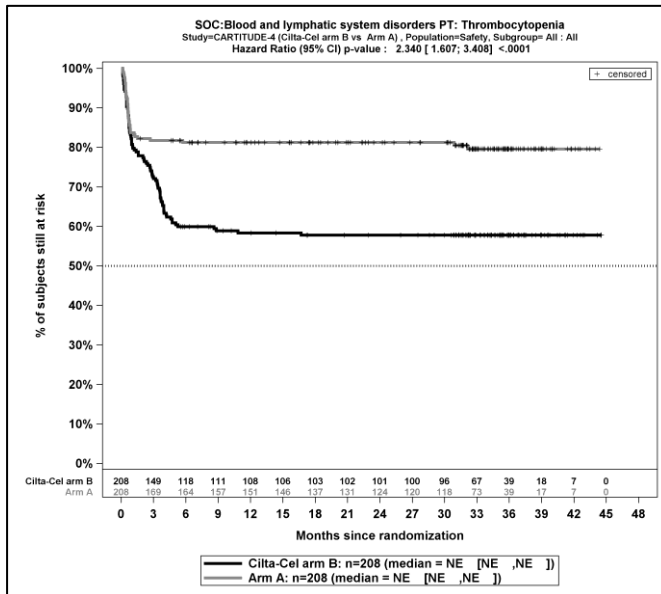
Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,52 [1,27; 4,99]; p=0,0055, RR=1,09 [1,02; 1,17]; p=0,0070). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=1,88 [1,07; 3,29]; p=0,0242, RR=1,09 [1,01; 1,18]; p=0,0284), *Thrombozytopenie* (OR=3,02 [1,93; 4,74]; p<0,0001, RR=2,12 [1,55; 2,91]; p<0,0001), *Anämie* (OR=3,54 [2,13; 5,88]; p<0,0001, RR=2,39 [1,67; 3,43]; p<0,0001), *Lymphopenie* (OR=1,99 [1,16; 3,42]; p=0,0121, RR=1,76 [1,12; 2,75]; p=0,0137), *Leukopenie* (OR=2,67 [1,26; 5,67]; p=0,0081, RR=2,50 [1,22; 5,11]; p=0,0122). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Thrombozytopenie* (HR=2,34 [1,61; 3,41]; p<0,0001), *Anämie* (HR=2,79 [1,82; 4,26]; p<0,0001), *Lymphopenie* (HR=1,81 [1,11; 2,96]; p=0,0176), *Leukopenie* (HR=2,62 [1,26; 5,45]; p=0,0102).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,22 [1,12; 4,41]; p=0,0198, RR=2,09 [1,10; 3,98]; p=0,0242). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 2,21 [1,14; 4,30]; p=0,0188.

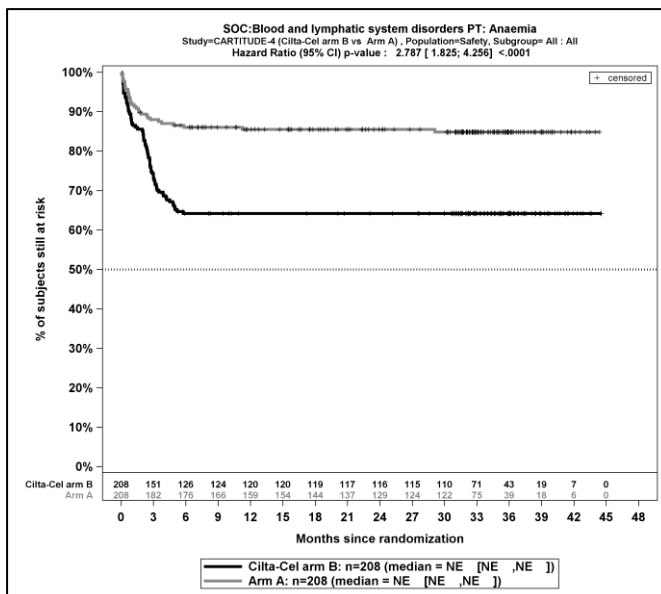
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=11,30 [2,58; 49,39]; p<0,0001, RR=10,17 [2,41; 42,82]; p=0,0016), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=10,44 [2,44; 44,70]; p=0,0016). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypogammaglobulinämie* (OR=8,69 [1,98; 38,23]; p=0,0007, RR=8,14 [1,90; 34,93]; p=0,0048). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypogammaglobulinämie* (HR=8,30 [1,91; 36,13]; p=0,0048).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,22 [0,06; 0,79]; p=0,0117, RR=0,23 [0,07; 0,81]; p=0,0214). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,23 [0,07; 0,80]; p=0,0214.



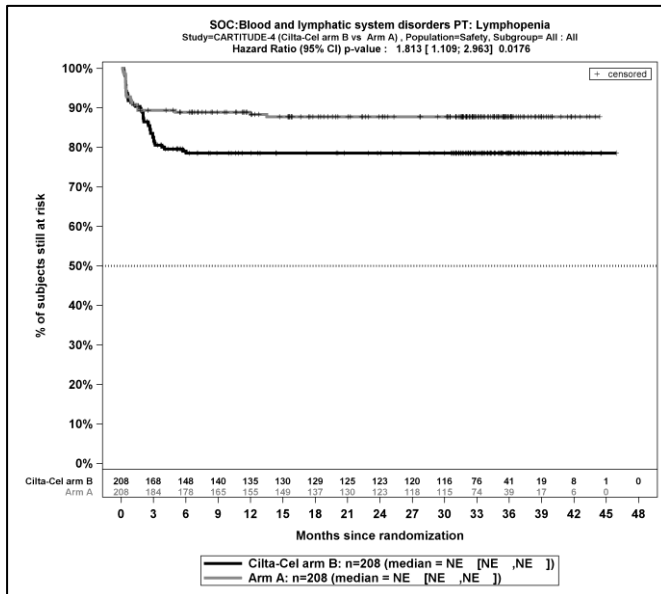
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



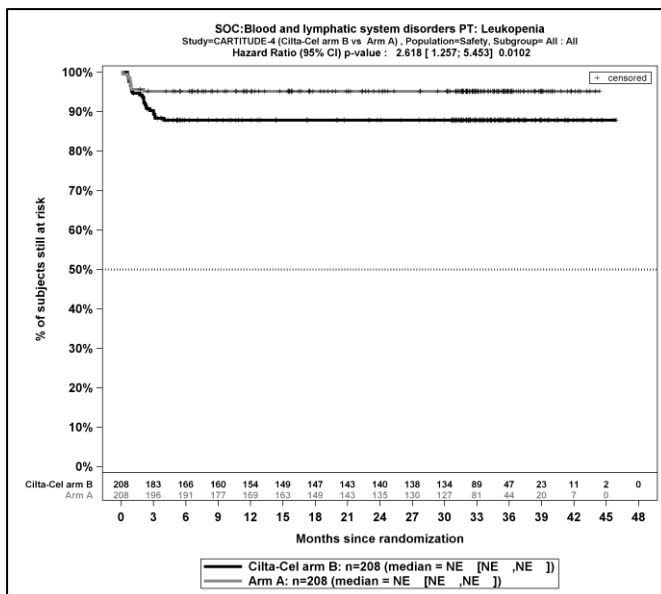
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Anämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



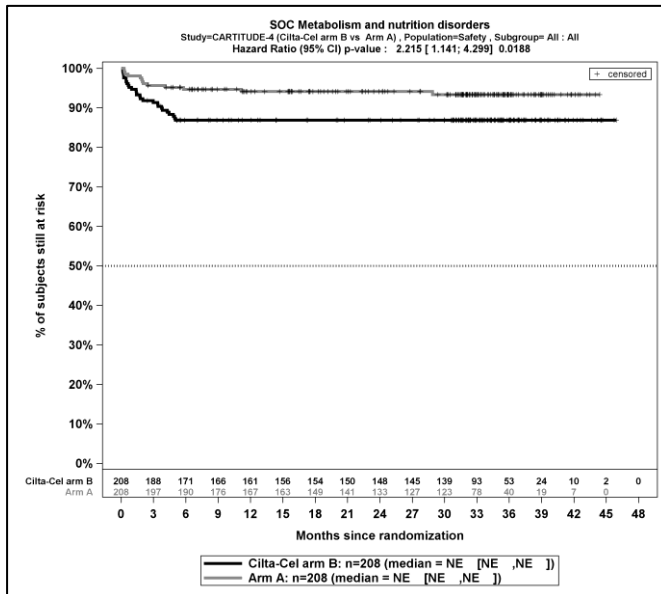
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Lymphopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



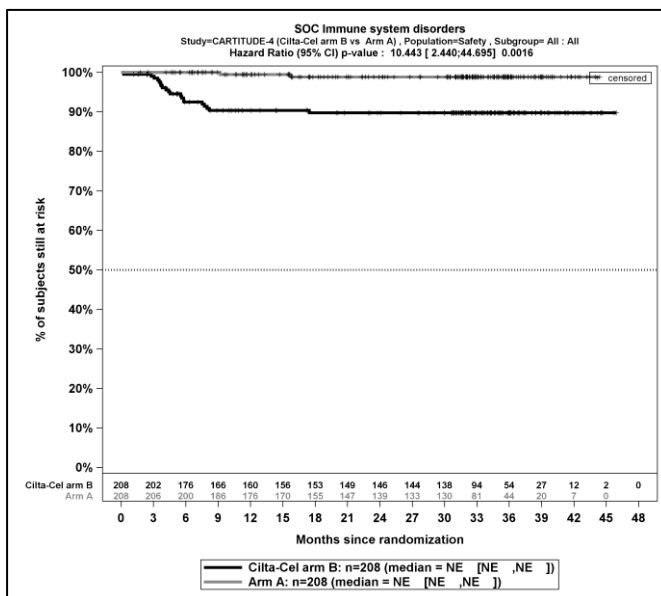
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Leukopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



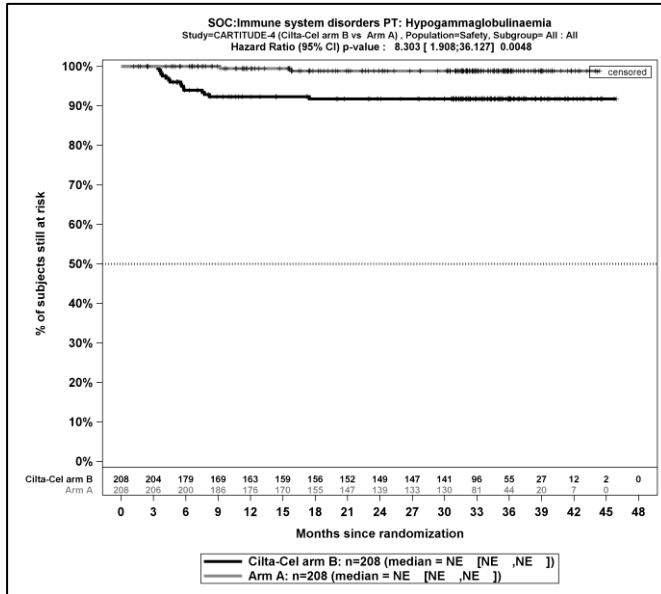
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



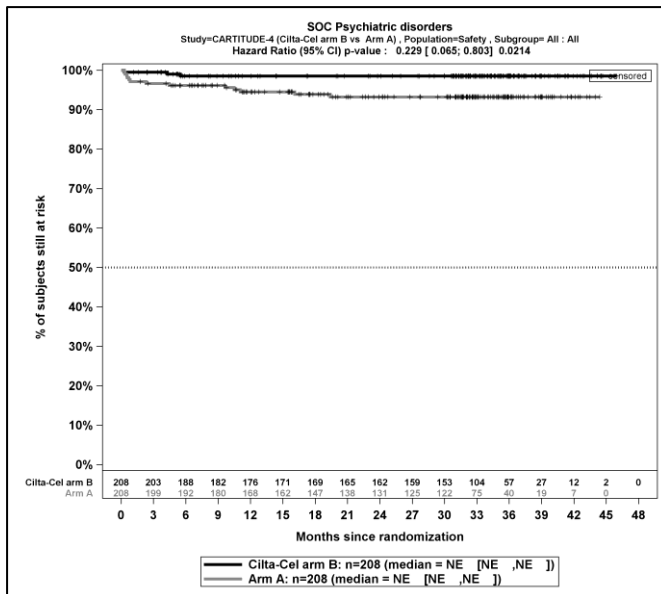
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Erkrankungen des Immunsystems*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Hypogammaglobulinämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

4.3.1.3.1.13.2.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE*, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	55/208 (26,4%)	NA [NA; NA]	64/208 (30,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,52; 1,24] p=0,3272	0,86 [0,63; 1,16] p=0,3252	-4,30% [-13,00%; 4,30%] p=0,3233	0,85 [0,59; 1,21] p=0,3643
COVID-19 Lungenentzündung	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,44; 2,26] p=0,9977	1,00 [0,46; 2,19] p=0,9977	0,00% [-4,50%; 4,50%] p=0,9977	1,01 [0,45; 2,26] p=0,9738
Pneumonie	8/208 (3,8%)	NA [NA; NA]	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,23; 1,37] p=0,2024	0,58 [0,25; 1,36] p=0,2085	-2,80% [-7,10%; 1,50%] p=0,1997	0,54 [0,23; 1,29] p=0,1644
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	15/208 (7,2%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,70; 3,60] p=0,2650	1,53 [0,71; 3,29] p=0,2723	2,60% [-2,00%; 7,20%] p=0,2710	1,58 [0,71; 3,52] p=0,2646

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	6/208 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,92; 6,42] p=0,0659	2,34 [0,92; 5,97] p=0,0747	3,90% [-0,20%; 8,00%] p=0,0646	2,40 [0,92; 6,24] p=0,0733

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Citacel an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* keine signifikanten SOC oder PT.

4.3.1.3.1.13.2.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	1,00% [-0,40%; 2,30%] p=0,1543	NA [NA; NA] NA ^e
Ausschlag makulo-papulös	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	1,00% [-0,40%; 2,30%] p=0,1543	NA [NA; NA] NA ^e
Pruritus	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	0,50% [-0,50%; 1,40%] p=0,3150	NA [NA; NA] NA ^e
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,04; 5,85] p=0,5770	0,51 [0,04; 5,72] p=0,5842	-0,50% [-2,10%; 1,20%] p=0,5744	0,97 [0,07; 14,54] p=0,9847
Thrombozytopenie	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,06; 16,72] p=0,9847	1,03 [0,06; 17,06] p=0,9847	0,00% [-1,30%; 1,30%] p=0,9846	1,03 [0,06; 16,43] p=0,9847
Neutropenie	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,04; 3,19] p=0,3166	0,34 [0,04; 3,16] p=0,3396	-1,00% [-2,80%; 0,90%] p=0,3151	4,33 [0,13; 148,52] p=0,4163
Periorbitalödem	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	0,50% [-0,50%; 1,40%] p=0,3150	NA [NA; NA] NA ^e
Katarakt	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,00% [-2,30%; 0,40%] p=0,1555	NA [NA; NA] p=0,9977
Augeninnendruck erhöht	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3123	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,04; 3,26] p=0,3198	0,34 [0,04; 3,25] p=0,3462	-1,00% [-2,80%; 0,90%] p=0,3197	1,01 [0,06; 16,10] p=0,9961
Obstipation	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	0,50% [-0,50%; 1,40%] p=0,3167	NA [NA; NA] NA ^e
Abdominale Beschwerden	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA ^e
Dyspepsie	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA ^e
Gastritis	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA ^e

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,24] p=0,1846	0,25 [0,03; 2,29] p=0,2217	-1,40% [-3,50%; 0,70%] p=0,1833	2,60 [0,13; 51,70] p=0,5315
Gesichtsödem	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	0,50% [-0,50%; 1,40%] p=0,3150	NA [NA; NA] NA ^e
Ermüdung	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3129	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Grippeähnliche Erkrankung	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3222	NA ^e [NA; NA] p=0,9984
Ödem peripher	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,00% [-2,30%; 0,40%] p=0,1577	NA ^e [NA; NA] p=0,9977
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,79] p=0,0064	0,10 [0,01; 0,79] p=0,0289	-4,30% [-7,40%; -1,20%] p=0,0059	0,80 [0,08; 7,87] p=0,8465
Sepsis	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	0,50% [-0,50%; 1,40%] p=0,3167	NA [NA; NA] NA ^e
Bronchitis	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
COVID-19 Lungenentzündung	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,00% [-2,30%; 0,40%] p=0,1562	NA ^e [NA; NA] p=0,9977

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3123	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Erysipel	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Infektion mit Metapneumovirus	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Neutropenische Sepsis	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,00% [-2,30%; 0,40%] p=0,1565	NA ^e [NA; NA] p=0,9977
Atemwegsinfektion	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 16,15] p=0,9849	0,97 [0,06; 15,00] p=0,9847	0,00% [-1,30%; 1,30%] p=0,9848	5,58 [0,11; 274,97] p=0,3872
Pleuraerguss	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	0,50% [-0,50%; 1,40%] p=0,3200	NA [NA; NA] NA ^e
Lungenödem	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	0,50% [-0,50%; 1,40%] p=0,3200	NA [NA; NA] NA ^e
Respiratorische Insuffizienz	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	0,50% [-0,50%; 1,40%] p=0,3200	NA [NA; NA] NA ^e

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Lungenembolie	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3123	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3123	NA [NA; NA] NA ^e
Myokardinfarkt	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3123	NA ^e [NA; NA] p=0,9984
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA ^e
Cholestase	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Untersuchungen								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,00% [-2,30%; 0,40%] p=0,1536	NA ^e [NA; NA] p=0,9979
Gewicht erhöht	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,00% [-2,30%; 0,40%] p=0,1536	NA ^e [NA; NA] p=0,9977
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/208 (2,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-2,40% [-4,50%; -0,30%] p=0,0233	NA ^e [NA; NA] p=0,9953

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Hyperkalzämie	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Hyperglykämie	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,90% [-3,80%; -0,10%] p=0,0428	NA ^e [NA; NA] p=0,9949
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,90% [-3,80%; -0,10%] p=0,0434	NA ^e [NA; NA] p=0,9958
Arthralgie	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Muskuläre Schwäche	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,40% [-3,10%; 0,20%] p=0,0808	NA ^e [NA; NA] p=0,9956
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3222	NA [NA; NA] NA ^e
Epstein-Barr-Virus assoziiertes Lymphom	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3222	NA ^e [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/208 (2,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-2,40% [-4,50%; -0,30%] p=0,0239	NA ^e [NA; NA] p=0,9948

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Wackeltremor des Kopfes	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3222	NA ^e [NA; NA] p=0,9984
Periphere sensorische Neuropathie	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3156	NA ^e [NA; NA] p=0,9984
Rückenmarkskompression	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Tremor	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,40% [-3,10%; 0,20%] p=0,0819	NA ^e [NA; NA] p=0,9956
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-5,30% [-8,30%; -2,20%] p=0,0007	NA ^e [NA; NA] p=0,9946
Angst	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Verwirrheitszustand	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3156	NA ^e [NA; NA] p=0,9984
Schlaflosigkeit	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/208 (2,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-2,90% [-5,20%; -0,60%] p=0,0130	NA ^e [NA; NA] p=0,9938
Manie	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Psychische Störung	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Stimmungsänderung	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,40% [-3,10%; 0,20%] p=0,0819	NA ^e [NA; NA] p=0,9956
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3123	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Akute Nierenschädigung	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3123	NA ^e [NA; NA] p=0,9975

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Citacel an.

e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da in einem Arm keine Ereignisse auftreten.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* keine signifikanten SOC oder PT.

4.3.1.3.1.13.2.5 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 16,15] p=0,9849	0,97 [0,06; 15,00] p=0,9847	0,00% [-1,30%; 1,30%] p=0,9848	5,58 [0,11; 274,97] p=0,3872
Respiratorische Insuffizienz	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	0,50% [-0,50%; 1,40%] p=0,3200	NA [NA; NA] NA ^e
Lungenembolie	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3123	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3222	NA ^e [NA; NA] p=0,9984
Thrombozytopenie	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3222	NA ^e [NA; NA] p=0,9984
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA ^e
Cholestase	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,90% [-3,80%; -0,10%] p=0,0439	NA ^e [NA; NA] p=0,9971
COVID-19 Lungenentzündung	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-1,00% [-2,30%; 0,40%] p=0,1562	NA ^e [NA; NA] p=0,9977
Neutropenische Sepsis	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Atemwegsinfektion	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9978
Hyperkalzämie	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3173	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3222	NA ^e [NA; NA] NA ^e
Epstein-Barr-Virus assoziiertes Lymphom	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3222	NA ^e [NA; NA] p=0,9984

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3123	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
Akute Nierenschädigung	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	-0,50% [-1,40%; 0,50%] p=0,3123	NA ^e [NA; NA] p=0,9975
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Citacel an. e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da in einem Arm keine Ereignisse auftreten.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet.

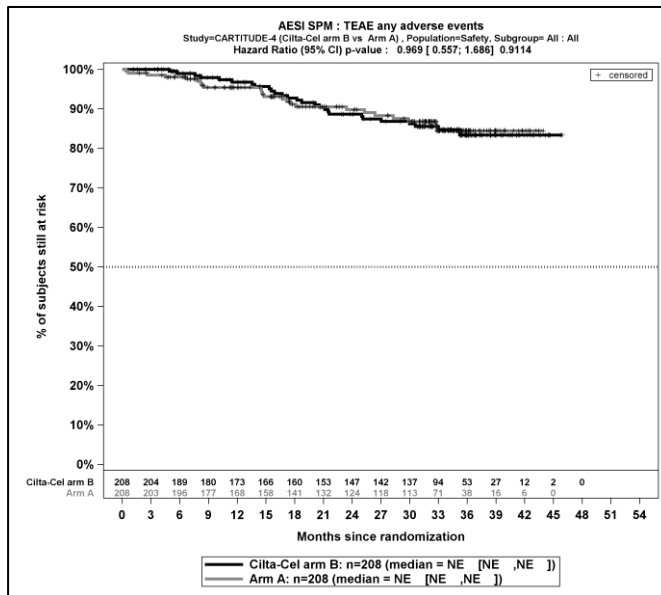
Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* keine signifikanten SOC oder PT.

4.3.1.3.1.13.3 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE								
CARTITUDE-4	27/208 (13,0%)	NA [NA; NA]	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,64; 2,05] p=0,6584	1,12 [0,67; 1,89] p=0,6583	1,40% [-4,90%; 7,80%] p=0,6578	0,97 [0,56; 1,69] p=0,9114
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - Sekundärmalignome* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 24 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=0,97 [0,56; 1,69]; p=0,9114).



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für *Jegliche UE – Sekundärmalignome*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom (nur für den Ciltacel-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4

CARTITUDE-4	Ciltacel	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Jegliche UE	151/196 (77,0%)	0,26 [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	7/196 (3,6%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

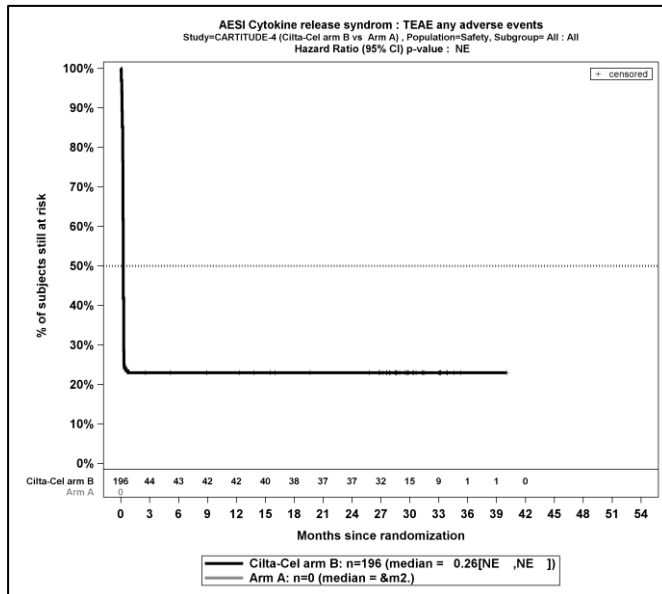
In der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom* zeigen sich zum zweiten Datenschnitt im Behandlungsarm 151 Ereignisse (77,0%) und die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,26 Monate.

In der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom* zeigen sich zum zweiten Datenschnitt im Behandlungsarm 7 Ereignisse (3,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In der Analyse des Endpunktes *SUE – Zytokin-Freisetzungssyndrom* zeigen sich zum zweiten Datenschnitt im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

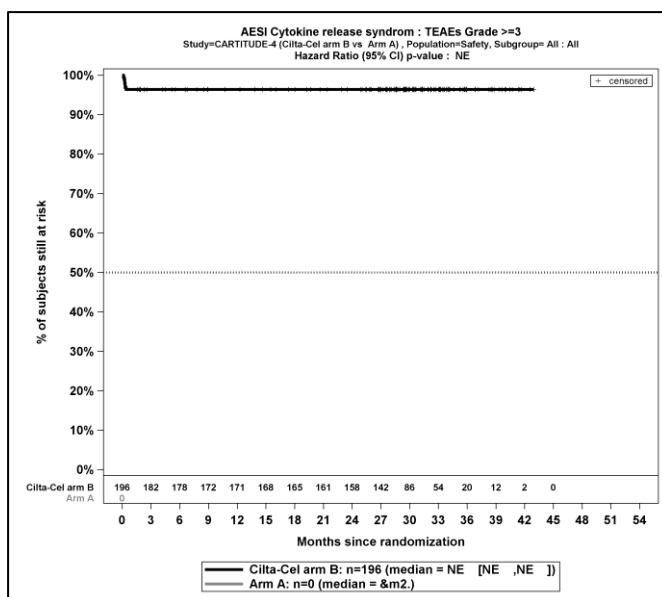
In der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Zytokin-Freisetzungssyndrom* zeigen sich zum zweiten Datenschnitt im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Zytokin-Freisetzungssyndrom* zeigen sich zum zweiten Datenschnitt im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für *Jegliche UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom*, Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom*, Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Da für den Endpunkt *Zytokin-Freisetzungssyndrom* keine *Schwerwiegenden UE*, *UE*, die zum *Therapieabbruch* führen (≥ 1 *Therapiekomponente*) und *UE*, die zum *Therapieabbruch* führen (*alle Therapiekomponenten*) auftreten, wird auf eine Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven verzichtet.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität (nur für den Ciltacel-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CARTITUDE-4

CARTITUDE-4	Ciltacel	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Jegliche UE	46/196 (23,5%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	9/196 (4,6%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

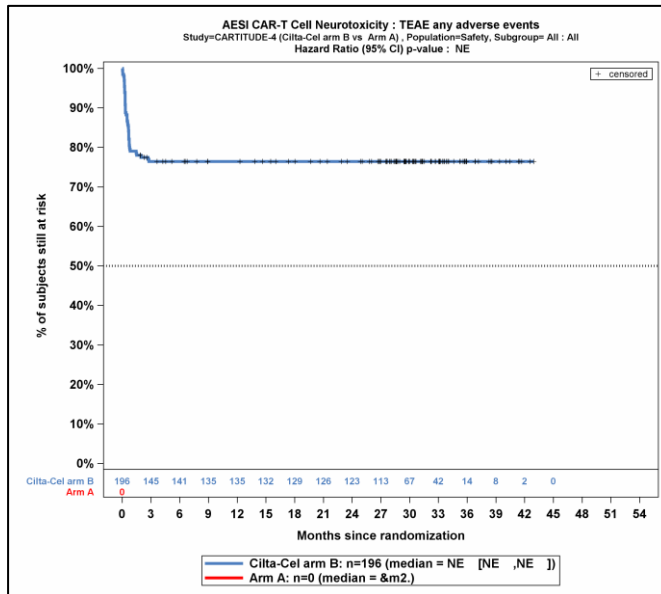
In der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – Neurotoxizität* zeigen sich zum zweiten Datenschnitt im Behandlungsarm 46 Ereignisse (23,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität* zeigen sich zum zweiten Datenschnitt im Behandlungsarm 9 Ereignisse (4,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In der Analyse des Endpunktes *SUE – Neurotoxizität* zeigen sich zum zweiten Datenschnitt im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

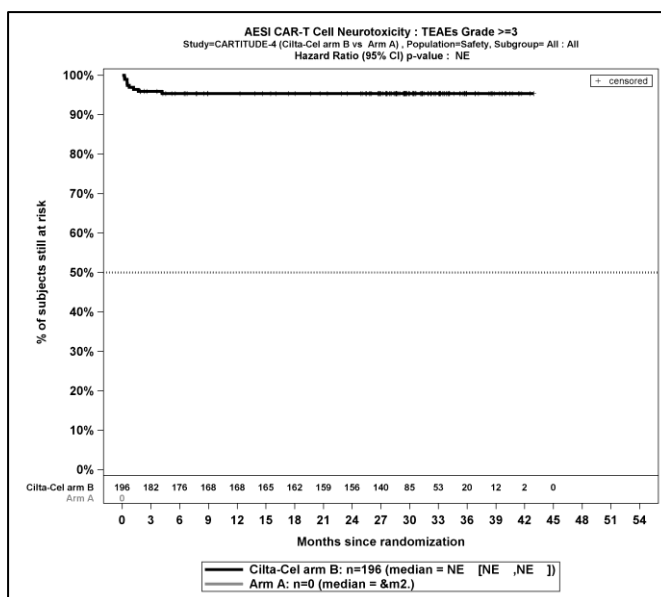
In der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Neurotoxizität* zeigen sich zum zweiten Datenschnitt im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Neurotoxizität* zeigen sich zum zweiten Datenschnitt im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für *Jegliche UE – Neurotoxizität*, Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität*, Population mit erhaltener Ciltacel-Infusion, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Da für den Endpunkt *Neurotoxizität* keine *Schwerwiegenden UE*, *UE*, die zum *Therapieabbruch* führen (≥ 1 *Therapiekomponente*) und *UE*, die zum *Therapieabbruch* führen (*alle Therapiekomponenten*) auftreten, wird auf eine Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven verzichtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (CARTITUDE-4) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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 4.1.1.1.1.¹⁶

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

¹⁶ unbesetzt

diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Übersicht über die Subgruppen

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die in der Studie CARTITUDE-4 durchgeführten Subgruppenanalysen werden die in Tabelle 4-6 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren herangezogen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-99 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Für die Studie CARTITUDE-4 werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht über die Subgruppen der ist der Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen. Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.5.3 detailliert beschrieben.

Tabelle 4-99: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen, Studie CARTITUDE-4

Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65-75 Jahre vs. > 75 Jahre)	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^e	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	ECOG-PS (0 vs. ≥1)	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	Therapieentscheidung (PVd vs. DPd) ^d	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{eh}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤30 vs. >30-≤60 vs. ≥60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. nein)	Refraktär gegenüber mind 2 PI + 2 IMiD + 1 anti-CD38 (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid und Daratumumab (ja vs. nein)
Gesamtüberleben	●	n.d. ^a	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d. ^a	●	●	●	●	●	n.d. ^a
PFS	● ^k	n.d. ^a	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	n.d. ^a	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	n.d. ^a
Zeit bis zur Krankheitsprogression	● ^{b,k}	n.d. ^a	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	n.d. ^a	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	n.d. ^a
Ansprechrate	● ^k	n.d. ^a	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	n.d. ^a	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	● ^k	n.d. ^a
Zeit bis zum Ansprechen	● ^{b,k}	n.d. ^a	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	n.d. ^a	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	● ^{b,k}	n.d. ^a

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

Endpunkt																							
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)																							
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65-75 Jahre vs. > 75 Jahre)																							
Abstammung (Weiß vs. Andere) ^e																							
Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)																							
ECOG-PS (0 vs. ≥1)																							
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)																							
Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d																							
ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e																							
Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)																							
Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f																							
Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)																							
Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g,h}																							
Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤30 vs. >30<60 vs. ≥60)																							
Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥60 ml/min/1,73 m ²)																							
Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)																							
Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. nein)																							
Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. nein)																							
Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. nein)																							
Refraktär gegenüber mind 2 PI + 2 IMiD + 1 anti-CD38 (ja vs. nein)																							
Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. nein)																							
Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. nein)																							
Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. nein)																							
Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. nein)																							
Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. nein)																							
Vorherige Behandlung mit Pomalidomid und Daratumumab (ja vs. nein)																							
Dauer des Ansprechens																							
	• ^{b,k}	n.d. ^a	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	n.d. ^a	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	• ^{b,k}	n.d. ^a
MRD-Negativitätsrate																							
	• ^k	n.d. ^a	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	n.d. ^a	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	• ^k	n.d. ^a
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie																							
	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a
EQ-5D VAS																							
	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen																							
	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a
MySim-Q Total Symptom Score																							
	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a

Endpunkt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	• ^b																						
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65-75 Jahre vs. > 75 Jahre)	n.d. ^a																						
Abstammung (Weiß vs. Andere) ^e	• ^b																						
Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	• ^b																						
ECOG-PS (0 vs. ≥1)	• ^b																						
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	• ^b																						
Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	• ^b																						
ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	• ^b																						
Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	• ^b																						
Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	• ^b																						
Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	• ^b																						
Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g,h}	• ^b																						
Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤30 vs. >30-≤60 vs. ≥60)	• ^b																						
Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥60 ml/min/1,73 m ²)	• ^b																						
Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	• ^b																						
Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. nein)	• ^b																						
Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. nein)	• ^b																						
Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. nein)	• ^b																						
Refraktär gegenüber mind 2 PI + 2 IMiD + 1 anti-CD38 (ja vs. nein)	n.d. ^a																						
Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. nein)	• ^b																						
Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. nein)	• ^b																						
Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. nein)	• ^b																						
Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. nein)	• ^b																						
Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. nein)	• ^b																						
Vorherige Behandlung mit Pomalidomid und Daratumumab (ja vs. nein)	n.d. ^a																						
PGIS	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a
MySim-Q Total Impact Score	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a
Verträglichkeit	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	n.d. ^a
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Die präspezifizierten Subgruppen „Refraktär gegenüber mind. 2 PI + 2 IMiD + 1 anti-CD38“ und „Vorherige Behandlung mit Daratumumab und Pomalidomid“ sowie „Alter“ werden ausschließlich in den J&J Zusatzanalysen (16) dargestellt, da sie im Subgruppenmerkmal „Ja“ bzw. „> 75 Jahre“ insgesamt jeweils weniger als 10 Patienten umfassen.</p> <p>b: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den J&J Zusatzanalysen (16) aufgeführt.</p> <p>c: Da das präspezifizierte Subgruppenmerkmal „Afroamerikanisch“ insgesamt weniger als 10 Patienten umfasst, werden diese mit dem Subgruppenmerkmal „Andere“ zusammengefasst.</p> <p>d: Nach Maßgabe des Prüfarztes und basierend auf den IWRS Randomisierungsstrata.</p> <p>e: Baseline ISS wird auf Basis der Kombination von β2-Mikroglobulin und Albumin im Serum ermittelt.</p> <p>f: Tumorlast wird in folgende 3 Kategorien klassifiziert: hoch (Anteil der Plasmazellen im Knochenmark ≥80% oder Serum M-Protein ≥5 g/dl oder freie Leichtketten im Serum ≥5.000 mg/l zu Baseline), niedrig (Anteil der Plasmazellen im Knochenmark <50% und Serum M-Protein <3 g/dl und freie Leichtketten im Serum < 3.000 mg/l, intermediär (weder hoch noch niedrig).</p>																							

Endpunkt
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65-75 Jahre vs. > 75 Jahre)
Abstammung (Weiß vs. Andere) ^e
Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)
ECOG-PS (0 vs. ≥1)
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)
Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d
ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e
Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)
Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f
Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)
Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g,h}
Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤30 vs. >30-≤60 vs. ≥60)
Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥60 ml/min/1,73 m ²)
Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)
Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. nein)
Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. nein)
Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. nein)
Refraktär gegenüber mind 2 PI + 2 IMiD + 1 anti-CD38 (ja vs. nein)
Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. nein)
Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. nein)
Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. nein)
Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. nein)
Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. nein)
Vorherige Behandlung mit Pomalidomid und Daratumumab (ja vs. nein)

g: Um potenzielle Verzerrungen zu vermeiden, wird das präspezifizierte Subgruppenmerkmal „Unbekannt“ nicht in die Subgruppenanalyse miteinbezogen.
h: Hochrisiko ist definiert als t(4; 14), t(14; 16), 17p deletion oder gain/amp(1q) im Rahmen eines FISH Tests.
i: Basierend auf Kreatinin Clearance (ml/min) Werten.
j: Basierend auf NCI Kriterien.
k: Für Endpunkte deren Patientenrelevanz nicht gegeben ist werden die Subgruppenanalysen ausschließlich in den J&J Zusatzanalysen(16) aufgeführt.
Abkürzungen: amp: Amplifikation; anti-CD38: CD38-Antikörper; dl: Deziliter; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgG: Immunglobulin G; IMiD: Immunmodulator; ISS: Internationales Staging System; IWRS: Interactive Web Response System; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; l: Liter; m²: Quadratmeter; ml: Milliliter; min: Minute; mind.: mindestens; NCI: National Cancer Institute; PI: Proteasominhibitor; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; t: Translokation
Quelle: Statistischer Analyseplan CARTITUDE-4 (70), J&J Zusatzanalysen (16)

Interaktion p-Werte Subgruppen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-100 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.

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

Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie CARTITUDE-4

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^e	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PVD vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. >30 - ≤ 60 vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
Mortalität																						
Gesamtüberleben ^k																						
CARTITUDE-4	0,7714	0,4224	0,2437	0,9771	0,2821	0,8280	0,8356	0,2124	0,7650	0,6792	0,9558	0,9251	0,5217	0,4448	0,7229	0,1560	0,7743	0,8608	0,9796	0,7477	0,0279	0,2336
Morbidität																						
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ^l																						
CARTITUDE-4	0,9166	0,5075	0,7439	0,1743	0,5821	0,0989	0,5049	0,0307	0,7010	0,6797	0,7525	0,6461	0,7478	0,8048	0,6919	0,4933	0,8948	0,6221	0,3811	0,5440	0,5508	0,3180
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,6376	0,5245	0,0657	0,2988	0,2108	0,3941	0,7470	0,5097	0,0531	0,5287	0,1956	0,9373	0,8517	0,4203	0,3608	0,4669	0,7324	0,6413	0,4356	0,6943	0,4319	0,2222
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,9300	0,2363	0,3241	0,9705	0,6587	0,2682	0,2352	0,5142	0,1648	0,1566	0,3580	0,0517	0,6051	0,7068	0,4899	0,9811	0,6436	0,5041	0,6424	0,3359	0,5015	0,1258
EQ-5D VAS – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,8736	0,2241	0,0920	0,0932	0,0679	0,3651	0,6631	0,5663	0,0399	0,3279	0,5474	0,8557	0,8301	0,1149	0,1427	0,6333	0,4927	0,5133	0,4480	0,3551	0,1456	0,0379

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. $>30 < 60$ vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (< 60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
EQ-5D VAS – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,7912	0,5864	0,9848	0,3654	0,7195	0,5659	0,8063	0,5017	0,3638	0,4271	0,2921	0,7642	0,9735	0,0947	0,1344	0,9999	0,9861	0,0868	0,9883	0,0807	0,9261	0,2990
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,6821	0,1627	0,1536	0,9172	0,7574	0,6070	0,2073	0,4593	0,5711	0,2797	0,9725	0,1205	0,1754	0,6099	0,4450	0,9999	0,9959	0,4469	0,7249	0,3897	0,7568	0,8074
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,1498	0,3242	0,9495	0,2688	0,0936	0,6836	0,3116	0,5749	0,7987	0,6103	0,1954	0,2480	0,5831	0,9745	0,5661	0,3631	0,5966	0,9004	0,8793	0,4346	0,5750	0,2535
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,1425	0,5090	0,4579	0,8802	0,2917	0,3511	0,5403	0,3237	0,7705	0,7029	0,6549	0,3915	0,6179	0,9661	0,2524	0,3993	0,9609	0,8685	0,6101	0,6287	0,5103	0,4031
Schmerz – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,0647	0,5033	0,0894	0,6913	0,6259	0,3180	0,3036	0,6446	0,6199	0,5414	0,8870	0,1554	0,8035	0,0515	0,1844	0,2623	0,7302	0,3034	0,6272	0,2353	0,3585	0,1532
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,7541	0,3098	0,6298	0,8758	0,5103	0,6114	0,9600	0,5119	0,2003	0,3666	0,9268	0,1459	0,9110	0,7681	0,0850	0,9015	0,9306	0,7477	0,9194	0,7635	0,6378	0,8836
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,1492	0,0214	0,3200	0,4323	0,2946	0,1392	0,0930	0,6379	0,6993	0,3991	0,2607	0,3539	0,7787	0,9328	0,9012	0,4413	0,5376	0,3386	0,9888	0,2070	0,0992	0,8227

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. >30 - <60 vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,7999	0,2138	0,0987	0,5385	0,6717	0,4259	0,3953	0,8769	0,1671	0,4023	0,6669	0,1344	0,3217	0,0495	0,0242	0,9037	0,8462	0,0919	0,6313	0,1086	0,5274	0,8254
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,4086	0,2518	0,0272	0,7508	0,7100	0,5142	0,8610	0,0325	0,9215	0,3040	0,7864	0,0997	0,2462	0,9555	0,1215	0,5220	0,6994	0,4977	0,9121	0,7342	0,5293	0,9912
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,9347	0,3795	0,8037	0,7093	0,9471	0,8879	0,1724	0,5864	0,4440	0,1777	0,6007	0,7181	0,7958	0,4480	0,4734	0,8361	0,4420	0,9824	0,3002	0,9771	0,9408	0,7111
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,4806	0,2405	0,0350	0,8703	0,1411	0,2592	0,1320	0,8699	0,6096	0,6363	0,5959	0,6538	0,5621	0,1495	0,2528	0,3054	0,4746	0,1107	0,7585	0,1902	0,3472	0,7566
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,5092	0,3914	0,4964	0,9516	0,3345	0,0025	0,8127	0,2897	0,0202	0,8160	0,1676	0,6148	0,8613	0,9744	0,9627	0,9826	0,3640	0,9167	0,7312	0,9470	0,0083	0,8998
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,8367	0,2413	0,2053	0,9990	0,3458	0,7106	0,7669	0,9281	0,6234	0,9694	0,0174	0,2760	0,1955	0,7862	0,6361	0,6928	0,9797	0,6771	0,9999	0,4322	0,9156	0,3558
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,9387	0,7988	0,5003	0,6517	0,1280	0,6988	0,1953	0,9302	0,3302	0,1667	0,9249	0,0539	0,2154	0,9995	0,7440	0,1037	0,9735	0,5485	0,4371	0,4279	0,7727	0,6668

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. >30 - <60 vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,9187	0,1386	0,0453	0,4144	0,3744	0,4934	0,3104	0,9518	0,6569	0,7067	0,8922	0,0693	0,5936	0,4461	0,8120	0,0468	0,1607	0,5857	0,3672	0,2633	0,8053	0,9478
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,8898	0,1524	0,1564	0,1359	0,6373	0,2065	0,0563	0,5760	0,2382	0,1292	0,2076	0,1063	0,4636	0,1983	0,1340	0,4864	0,4697	0,2896	0,6032	0,2680	0,1646	0,4758
Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,5735	0,8549	0,1301	0,0066	0,3163	0,9722	0,1327	0,8874	0,6132	0,2009	0,0217	0,8160	0,0352	0,6893	0,2260	0,9846	0,9398	0,4812	0,6852	0,8030	0,7033	0,6655
Finanzielle Schwierigkeiten – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,9513	0,4702	0,0319	0,4419	0,1938	0,1645	0,6409	0,4505	0,1522	0,7272	0,5795	0,2541	0,9219	0,0215	0,0766	0,4137	0,4688	0,0568	0,7276	0,0611	0,5010	0,7287
Finanzielle Schwierigkeiten – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,8786	0,3135	0,4285	0,8685	0,6509	0,8130	0,5239	0,7084	0,1870	0,5636	0,3899	0,5168	0,9899	0,3320	0,6708	0,7661	0,5321	0,2776	0,9803	0,2372	0,3112	0,0962
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,6555	0,1547	0,6581	0,9073	0,1965	0,9575	0,7704	0,1919	0,1671	0,4268	0,6692	0,1873	0,2820	0,1505	0,3344	0,9997	0,9858	0,3349	0,9877	0,3580	0,0585	0,6691
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,0757	0,4443	0,5002	0,6683	0,5396	0,6093	0,6390	0,5189	0,6852	0,9563	0,5721	0,9315	0,7396	0,5241	0,5382	0,9893	0,9849	0,3829	0,9850	0,2158	0,5689	0,2511

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. >30 - <60 vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
Schmerz – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,2819	0,6025	0,6598	0,6202	0,2015	0,6771	0,9862	0,9864	0,7405	0,8204	0,3167	0,2499	0,8503	0,9050	0,3443	0,9879	0,9997	0,2657	0,9997	0,3808	0,6577	0,5568
Schmerz – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,1214	0,0313	0,1785	0,5304	0,0952	0,2636	0,3410	0,3895	0,1697	0,7878	0,5952	0,4222	0,8859	0,0408	0,1663	0,3901	0,7026	0,1853	0,6641	0,1823	0,9296	0,9148
Fatigue – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,4050	0,4348	0,8839	0,8460	0,8844	0,2865	0,4442	0,5629	0,3162	0,1209	0,2340	0,0207	0,9489	0,3134	0,0537	0,6964	0,7523	0,5050	0,9793	0,4400	0,8463	0,7527
Fatigue – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,0406	0,0377	0,1898	0,9808	0,0400	0,0695	0,0401	0,4830	0,6236	0,0529	0,0847	0,3374	0,9071	0,6689	0,6687	0,8922	0,4310	0,3149	0,5062	0,3309	0,2700	0,3322
Dyspnoe – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,3607	0,6048	0,0949	0,6159	0,9651	0,1011	0,4970	0,3920	0,1271	0,4623	0,0678	0,9057	0,5615	0,0793	0,0803	0,2326	0,9801	0,1555	0,9995	0,0696	0,2809	0,2175
Dyspnoe – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,1947	0,4332	0,0126	0,4664	0,5778	0,7892	0,4875	0,0098	0,7546	0,3995	0,4004	0,6281	0,9935	0,4901	0,6975	0,7892	0,8353	0,0978	0,9303	0,1189	0,6282	0,2125
Diarrhoe – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,3277	0,9388	0,8006	0,9880	0,4621	0,2209	0,3519	0,0996	0,1589	0,5826	0,0528	0,9971	0,1503	0,7270	0,0773	0,9454	0,5903	0,5492	0,9851	0,6184	0,0601	0,2270

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. >30 - <60 vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
Diarrhoe – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,7738	0,4134	0,0514	0,7484	0,2994	0,1638	0,1435	0,7393	0,5814	0,7014	0,5947	0,4487	0,5768	0,2973	0,7340	0,2784	0,4456	0,1629	0,7212	0,3490	0,4117	0,8133
Appetitlosigkeit – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,5280	0,0479	0,7552	0,9842	0,7069	0,2991	0,9737	0,1947	0,1725	0,6218	0,9888	0,7336	0,0642	0,8471	0,4600	1,0000	0,9892	0,6092	0,9857	0,5769	0,1794	0,5014
Appetitlosigkeit – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,8160	0,3395	0,2196	0,4799	0,4180	0,6193	0,8380	0,7483	0,5761	0,8734	0,0230	0,4471	0,1541	0,5935	0,6143	0,9872	0,9821	0,5945	0,9998	0,3599	0,7177	0,4881
Insomnie – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,7195	0,3341	0,7487	0,0557	0,6116	0,3208	0,0739	0,7399	0,5925	0,5056	0,3292	0,0090	0,0420	0,4449	0,8224	0,9865	0,9813	0,0506	0,9842	0,0863	0,6207	0,8926
Insomnie – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,7674	0,2511	0,0069	0,2007	0,1756	0,3949	0,9344	0,1348	0,4360	0,7252	0,7251	0,3854	0,3795	0,0590	0,1722	0,9829	0,5762	0,1819	0,8008	0,1054	0,8743	0,8084
Obstipation – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,8283	0,1843	0,3946	0,7931	0,1919	0,5349	0,0999	0,4435	0,9640	0,8722	0,6990	0,4738	0,4441	0,6902	0,6122	0,1748	0,9003	0,9851	0,9852	0,8122	0,4183	0,3202
Obstipation – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,6077	0,5015	0,1753	0,0061	0,0677	0,5489	0,1485	0,6772	0,4016	0,9636	0,0072	0,9785	0,2497	0,3694	0,8093	1,0000	0,9538	0,1564	0,8206	0,1432	0,8950	0,4109

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. $>30 < 60$ vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (< 60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
Finanzielle Schwierigkeiten – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,3025	0,8479	0,9830	0,9150	0,9818	0,1474	0,7202	0,2040	0,1955	0,4116	0,7832	0,2429	0,8946	0,0247	0,0525	0,9888	0,9841	0,1226	0,9864	0,1152	0,2292	0,2406
Finanzielle Schwierigkeiten – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,7383	0,7319	0,7773	0,9138	0,6374	0,3992	0,7914	0,8027	0,1214	0,3752	0,9278	0,4425	0,1556	0,5039	0,7684	0,9800	0,9050	0,7679	0,9836	0,5409	0,2475	0,0199
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,3863	0,9085	0,4645	0,1611	0,4740	0,3915	0,9570	0,9882	0,6360	0,4992	0,5746	0,6916	0,0753	0,5598	0,6980	0,7504	0,7763	0,5919	0,9857	0,6024	0,8772	0,8301
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,6116	0,8508	0,1933	0,9382	0,2932	0,9920	0,8900	0,5502	0,3722	0,5284	0,0575	0,0192	0,5899	0,9409	0,6466	0,6361	0,9826	0,3711	0,9830	0,5010	0,8937	0,7363
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,5421	0,9199	0,3823	0,2664	0,9999	0,9700	0,8606	0,9933	0,9211	0,8837	0,9897	0,5767	0,4177	0,0913	0,5644	0,9996	0,9913	0,1150	0,9925	0,1222	0,7928	0,6342
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,6120	0,5081	0,1331	0,5827	0,3230	0,8021	0,3728	0,0466	0,9868	0,6599	0,0966	0,8240	0,9901	0,9656	0,9907	0,9998	0,9887	0,8101	0,9885	0,8183	0,5911	0,7307
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt ^k																						
CARTITUDE-4	0,6446	0,4286	0,3814	0,3962	0,3054	0,3750	0,6259	0,5495	0,7420	0,4956	0,0145	0,1399	0,6199	0,4420	0,3565	0,6678	0,4700	0,5272	0,7064	0,5487	0,6577	0,8630

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^e	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. >30 vs. <60 vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt ^k																						
CARTITUDE-4	0,7834	0,7277	0,4820	0,0889	0,7135	0,1619	0,3895	0,3346	0,0357	0,8165	0,1329	0,5924	0,5156	0,7247	0,9365	0,3308	0,3948	0,9190	0,4334	0,7145	0,3528	0,3595
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt ^k																						
CARTITUDE-4	0,6922	0,1055	0,3874	0,2468	0,9948	0,9858	0,4771	0,9899	0,8461	0,4672	0,1594	0,8190	0,8150	0,2673	0,7488	0,9892	0,6105	0,2338	0,9894	0,9870	0,2609	0,4411
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt ^k																						
CARTITUDE-4	0,6447	0,5913	0,1949	0,3094	0,2111	0,0742	0,9938	0,1924	0,0092	0,7983	0,2737	0,5202	0,7823	0,1252	0,3532	0,3588	0,6040	0,2608	0,5229	0,4395	0,6889	0,6941
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																						
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,3425	0,4579	0,0136	0,9388	0,1651	0,7044	0,2556	0,6064	0,6956	0,5666	0,1645	0,3001	0,4355	0,3319	0,6276	0,9298	0,3046	0,4811	0,5658	0,5074	0,3007	0,0791
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,6172	0,4416	0,6644	0,9578	0,6173	0,8278	0,3748	0,5622	0,6141	0,3867	0,3544	0,3561	0,6114	0,7121	0,7898	0,5340	0,6489	0,3652	0,6097	0,3683	0,3680	0,5542
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,1825	0,8561	0,4662	0,9642	0,5075	0,9264	0,8083	0,2997	0,1294	0,7598	0,2727	0,2308	0,2170	0,8968	0,1659	0,9197	0,5999	0,5865	0,8829	0,6390	0,3565	0,7888
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤30 vs. >30-<60 vs. ≥60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
CARTITUDE-4	0,6426	0,7648	0,0578	0,9561	0,7268	0,6260	0,7131	0,5568	0,2645	0,4470	0,2220	0,1757	0,2553	0,4602	0,0813	0,7532	0,5755	0,3695	0,8621	0,3029	0,7372	0,1133
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,3165	0,1283	0,4315	0,9534	0,5293	0,5344	0,6251	0,8516	0,4158	0,5797	0,8817	0,7555	0,7038	0,8904	0,6513	0,3145	0,7810	0,7467	0,2961	0,5662	0,8807	0,3974
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,9967	0,1619	0,9386	0,7025	0,1659	0,3971	0,5206	0,9573	0,2689	0,2187	0,5565	0,4551	0,2281	0,8200	0,2705	0,6372	0,1004	0,4319	0,2961	0,3287	0,1965	0,5519
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,4052	0,8573	0,0015	0,8346	0,0544	0,5454	0,0677	0,4695	0,6685	0,1227	0,0205	0,6581	0,3841	0,1932	0,2565	0,2905	0,9021	0,1456	0,6628	0,1177	0,4042	0,2421
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,4476	0,2248	0,4389	0,7025	0,7602	0,5525	0,3128	0,2096	0,4162	0,0596	0,8643	0,2498	0,3593	0,8632	0,8710	0,3065	0,7060	0,9627	0,5933	0,7578	0,2660	0,8546
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,2552	0,7940	0,6552	0,8434	0,8472	0,3952	0,7775	0,2163	0,6062	0,9704	0,5129	0,4120	0,7583	0,1694	0,1887	0,9808	0,8387	0,6021	0,8114	0,3343	0,9456	0,0512
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,8271	0,3926	0,3061	0,4730	0,5331	0,3922	0,3436	0,6803	0,9316	0,8704	0,7803	0,3839	0,7067	0,0315	0,5245	0,7663	0,3948	0,0623	0,9719	0,0438	0,4032	0,4401
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte ^k																						

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. $>30 < 60$ vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (< 60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
CARTITUDE-4	0,6300	0,2879	0,0397	0,9757	0,3543	0,9592	0,8578	0,1428	0,5518	0,1065	0,4488	0,8290	0,8217	0,2256	0,1133	0,6379	0,1649	0,0486	0,1229	0,0747	0,2249	0,7734
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,6823	0,2439	0,9931	0,0792	0,2156	0,6544	0,7924	0,2852	0,3438	0,5228	0,0803	0,0675	0,5406	0,8262	0,9972	0,4752	0,3943	0,8412	0,9706	0,9755	0,3322	0,6581
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,6389	0,1324	0,0011	0,2020	0,0136	0,2580	0,0608	0,2396	0,8419	0,4647	0,0159	0,5917	0,3227	0,0306	0,1354	0,6116	0,5688	0,0970	0,6690	0,1134	0,8035	0,3019
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,1369	0,6609	0,5843	0,1527	0,9711	0,4724	0,6613	0,9824	0,2856	0,7806	0,2953	0,3464	0,7905	0,6499	0,9533	0,9873	0,9811	0,2373	0,9840	0,2927	0,9924	0,3299
Physische Funktion – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,1891	0,1452	0,0466	0,2483	0,4898	0,2628	0,7073	0,1276	0,3424	0,7105	0,8467	0,0999	0,3662	0,3056	0,8114	0,9800	0,7641	0,5205	0,9578	0,3557	0,9378	0,4610
Physische Funktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,3621	0,4226	0,0843	0,5505	0,1747	0,4349	0,4182	0,1794	0,4213	0,8351	0,9865	0,6371	0,0734	0,5156	0,5280	0,9870	0,9995	0,3864	0,9995	0,4817	0,1262	0,5741
Rollenfunktion – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,8026	0,3840	0,1432	0,8937	0,1073	0,3221	0,2092	0,1488	0,2084	0,2070	0,7464	0,8458	0,3573	0,6803	0,7919	0,8012	0,3864	0,6704	0,1977	0,6378	0,7382	0,6069
Rollenfunktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						

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

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. $>30 < 60$ vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (< 60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
CARTITUDE-4	0,6193	0,2220	0,8602	0,7309	0,8894	0,7965	0,6662	0,3372	0,5457	0,2141	0,6072	0,9238	0,8366	0,9129	0,6483	0,7660	0,9770	0,5825	0,9995	0,4846	0,2896	0,6751
Emotionale Funktion – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,7449	0,3725	0,0006	0,2892	0,0201	0,2980	0,0654	0,5236	0,9422	0,2142	0,5074	0,2945	0,6595	0,0039	0,0389	0,9823	0,6874	0,0124	0,5131	0,0053	0,7202	0,8952
Emotionale Funktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,1908	0,6313	0,8717	0,4639	0,9369	0,8291	0,4009	0,6366	0,5479	0,4362	0,5309	0,3497	0,5774	0,3460	0,3256	0,9844	0,9840	0,1073	0,9864	0,0573	0,4851	0,7669
Kognitive Funktion – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,7630	0,9185	0,3464	0,4513	0,5680	0,4793	0,5944	0,1631	0,2644	0,8137	0,3059	0,7433	0,5077	0,9266	0,8848	0,9857	0,8373	0,6016	0,9467	0,8508	0,1603	0,1385
Kognitive Funktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,4003	0,4300	0,2514	0,9207	0,4176	0,7049	0,0331	0,1689	0,3299	0,3032	0,5959	0,7968	0,1980	0,4180	0,1902	0,5958	0,9477	0,6073	0,9821	0,6940	0,0471	0,4861
Soziale Funktion – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,7308	0,1655	0,0025	0,1249	0,0336	0,2453	0,5991	0,2678	0,5421	0,5000	0,2150	0,6384	0,6234	0,0131	0,0089	0,9824	0,5019	0,0033	0,3058	0,0113	0,5307	0,8980
Soziale Funktion – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,7339	0,6581	0,9742	0,3165	0,6911	0,9758	0,4479	0,8813	0,3144	0,1292	0,0611	0,2221	0,7689	0,6849	0,4218	0,8438	0,9530	0,9104	0,9807	0,8904	0,9463	0,7922

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. >30 vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
MySIIm-Q Total Impact Score – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,1711	0,2861	0,0953	0,0079	0,3941	0,9989	0,5713	0,2083	0,6723	0,5029	0,0675	0,3458	0,1484	0,1775	0,0276	0,9842	0,9779	0,2869	0,9812	0,3981	0,6004	0,6520
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,9412	0,0334	0,0279	0,7618	0,0858	0,2855	0,4316	0,0975	0,9750	0,9724	0,0165	0,6735	0,0821	0,5593	0,3580	0,4332	0,6321	0,9054	0,9286	0,9560	0,2924	0,7345
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,4639	0,0490	0,0386	0,9179	0,0848	0,5163	0,2211	0,0277	0,7709	0,5349	0,0343	0,4245	0,0996	0,4201	0,5038	0,9999	0,9822	0,6529	0,9818	0,6255	0,8334	0,7776
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte ^k																						
CARTITUDE-4	0,1329	0,8130	0,1146	0,0178	0,6988	0,5099	0,0978	0,9907	0,6596	0,1965	0,7117	0,2244	0,0402	0,0331	0,0230	0,9889	0,9998	0,1240	0,9998	0,2184	0,5809	0,8323
Verträglichkeit																						
Jegliche UE ^k																						
CARTITUDE-4	0,6348	0,0638	0,8163	0,4607	0,8059	0,1078	0,0321	0,3556	0,7835	0,2934	0,6855	0,6676	0,4138	0,3314	0,1400	0,8386	0,3696	0,1454	0,3020	0,2076	0,7897	0,0259
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ^k																						
CARTITUDE-4	0,4585	0,6645	0,1932	0,5040	0,0465	0,2351	0,2759	0,8331	0,3493	0,9158	0,0029	0,2842	0,0278	0,1274	0,0231	0,3122	0,6765	0,1228	0,9731	0,2103	0,3572	0,4924

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. >30 vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
Schwerwiegende UE ^k																						
CARTITUDE-4	0,2012	0,3494	0,2232	0,7384	0,1776	0,8352	0,2099	0,0642	0,9456	0,3143	0,8992	0,5323	0,3941	0,7953	0,6435	0,7644	0,1452	0,7295	0,9707	0,7770	0,1080	0,6751
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) ^k																						
CARTITUDE-4	0,9938	1,0000	0,9999	0,9931	1,0000	0,9936	1,0000	0,9946	0,9942	1,0000	0,9932	0,9940	0,9941	0,9942	0,9929	0,9999	0,9999	0,9943	0,9999	0,9944	0,9940	0,9938
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) ^k																						
CARTITUDE-4	0,6630	0,9964	0,0265	0,9827	0,9832	0,0434	0,9996	0,0781	0,5636	0,8500	0,5736	0,7295	0,0993	0,1374	0,8520	0,3940	0,1915	0,2902	0,9891	0,2086	0,6458	0,7508
Signifikante SOC (MedDRA) – Jegliche UE ^k																						
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,1349	0,3719	0,9737	0,0174	0,4791	0,4867	0,3155	0,0956	0,9472	0,5406	0,5530	0,1840	0,0033	0,9777	0,9708	0,9805	0,9744	0,1018	0,9743	0,1354	0,8579	0,6602
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,2475	0,1289	0,2344	0,4091	0,6261	0,1026	0,5645	0,3349	0,3542	0,4669	0,9996	0,3076	0,0817	0,9683	0,4517	0,0213	0,3773	0,6408	0,0439	0,8182	0,3435	0,6247
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,7985	0,5687	0,9703	0,9077	0,7330	0,3489	0,0220	0,8696	0,0156	0,1042	0,2086	0,0640	0,1689	0,0644	0,0477	0,7688	0,1054	0,4264	0,0682	0,5649	0,5582	0,1428

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. $>30 < 60$ vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (< 60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,6922	0,0646	0,4640	0,4257	0,3268	0,1500	0,4916	0,7702	0,2208	0,4339	0,9889	0,3158	0,0001	0,9557	0,2332	0,9805	0,9715	0,7399	0,4617	0,6592	0,4441	0,4644
Augenerkrankungen (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,5252	0,4216	0,8845	0,7277	0,5483	0,5100	0,9452	0,6046	0,6102	0,3865	0,8391	0,9807	0,2570	0,8546	0,5871	0,9876	0,9823	0,8163	0,9856	0,6820	0,2117	0,5781
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,0420	0,6721	0,9855	0,2815	0,9853	0,5861	0,7690	0,1904	0,1776	0,4607	0,9502	0,7453	0,3544	0,6265	0,9996	0,9995	0,9871	0,9275	0,9876	0,9706	0,6808	0,2493
Signifikante PT (MedDRA) – Jegliche UE ^k																						
Anämie (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,2791	0,1028	0,6133	0,6212	0,6157	0,5759	0,3864	0,7816	0,3775	0,6221	0,4795	0,0385	0,8405	0,4296	0,3043	0,2815	0,4756	0,3737	0,2344	0,4379	0,5698	0,0278
Thrombozytopenie (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,7332	0,6867	0,7543	0,6013	0,3661	0,7999	0,7835	0,5117	0,9460	0,9822	0,1538	0,0008	0,8785	0,7150	0,1935	0,8522	0,3538	0,3745	0,4906	0,3068	0,9756	0,1218
Lymphopenie (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,7080	0,6828	0,9517	0,9363	0,9016	0,6246	0,8388	0,3479	0,2553	0,8959	0,9513	0,3663	0,7556	0,5423	0,4727	0,9833	0,9798	0,7284	0,9789	0,4872	0,3051	0,4142

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. $>30 < 60$ vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (< 60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
Hypogammaglobulinämie (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,3598	0,2512	0,9780	0,0506	0,9315	0,6172	0,8732	0,0634	0,8388	0,5156	0,0858	0,6083	0,0094	0,9811	0,9756	0,9849	0,9779	0,2078	0,9777	0,2585	0,2588	0,8760
Übelkeit (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,2061	0,8585	0,9708	0,1725	0,5996	0,2946	0,3212	0,2840	0,8647	0,7847	0,6939	0,6129	0,1606	0,0467	0,0798	0,5116	0,8018	0,2280	0,2633	0,1545	0,2476	0,3377
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,9995	NA ^m	0,9929	NA ^m	NA ^m	0,9996	NA ^m	NA ^m	NA ^m	NA ^m	0,9996	NA ^m	NA ^m	0,9939	0,9996	0,9927	0,9996	0,9934	0,9997	0,9940	NA ^m	NA ^m
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,5609	0,9282	0,5884	0,1658	0,6449	0,3546	0,1300	0,1102	0,3180	0,5074	0,7505	0,6796	0,5027	0,6097	0,9241	0,3460	0,2759	0,6619	0,5767	0,2992	0,6767	0,0886
COVID-19 (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,9804	0,4019	0,1775	0,2947	0,3392	0,2179	0,7516	0,3591	0,4725	0,8475	0,3635	0,3506	0,0843	0,2524	0,2717	0,9865	0,9818	0,2572	0,9851	0,1497	0,5174	0,9267
Bronchitis (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,6412	0,5693	0,9994	0,3721	0,3918	0,1131	0,6052	0,0169	0,7419	0,3740	0,9900	0,9902	0,6151	0,4505	0,3680	0,9993	0,9908	0,5640	0,9887	0,5935	0,6913	0,9867
Kopfschmerz (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,9749	0,8565	0,9784	0,8420	0,4944	0,0434	0,3392	0,2473	0,0819	0,2659	0,7407	0,4237	0,4885	0,2734	0,7515	0,2325	0,7411	0,9698	0,8362	0,8792	0,9426	0,3810

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. >30 vs. <60 vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
Gesichtslähmung (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	NA ^m	NA ^m	0,9934	NA ^m	1,0000	0,9923	NA ^m	NA ^m	NA ^m	NA ^m	0,9936	0,9921	NA ^m	0,9950	0,9995	0,9993	0,9995	0,9945	0,9995	0,9947	NA ^m	NA ^m
Hypokaliämie (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,1047	0,8328	0,3374	0,5952	0,8065	0,0246	0,4796	0,8859	0,4621	0,3428	0,2791	0,8393	0,1576	0,7536	0,8998	0,9862	0,9817	0,2314	0,9820	0,1434	0,0136	0,5669
Appetit vermindert (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,9851	0,3388	0,9884	0,0661	0,0472	0,0513	0,6100	0,7583	0,5192	0,2129	0,3680	0,0032	0,5177	0,3688	0,4505	0,9875	0,4868	0,8816	0,9053	0,6757	0,3199	0,1966
Hypophosphatämie (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,3859	0,6147	0,1856	0,2488	0,4186	0,6598	0,3038	0,7679	0,4989	0,9999	0,2958	0,8805	0,2393	0,8760	0,7205	0,9902	0,9385	0,9047	0,8907	0,6197	0,5337	0,9195
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,9916	0,9999	0,9172	0,2347	NA ^m	0,9336	NA ^m	0,9918	0,9904	NA ^m	0,9925	0,9891	0,9590	0,9925	0,9902	0,9994	0,9913	0,8985	0,9925	0,9164	0,8467	0,3714
Schlaflosigkeit (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,4903	0,1563	0,5885	0,1629	0,1641	0,3901	0,0424	0,4997	0,1475	0,2364	0,3264	0,0668	0,0143	0,5435	0,6386	0,9852	0,6285	0,3924	0,9759	0,4694	0,8593	0,2633
Depression (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	NA ^m	NA ^m	NA ^m	NA ^m	NA ^m	NA ^m	NA ^m	NA ^m	NA ^m	NA ^m	0,9995	NA ^m	NA ^m	NA ^m	0,9995	0,9994	0,9995	NA ^m	0,9996	NA ^m	NA ^m	NA ^m

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

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. >30 vs. <60 vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
Hypotonie (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,9934	0,9840	0,9911	0,9911	0,9999	0,9898	0,9999	0,9926	0,9911	0,9326	0,9885	0,9891	0,6408	0,9925	0,9902	0,9992	0,9994	0,9918	0,9995	0,9921	0,9886	0,3403
Katarakt (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,9939	0,9999	0,9936	0,9923	0,9999	0,9911	0,9999	NA ^m	NA ^m	1,0000	0,9933	0,9929	0,9906	0,9912	0,9905	0,9992	0,9935	0,9914	0,9944	0,9913	NA ^m	0,9907
Signifikante SOC (MedDRA) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ^k																						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))																						
CARTITUDE-4	0,7879	0,3613	0,9966	0,1467	0,3049	0,3851	0,2407	0,9886	0,2586	0,2027	0,7817	0,9500	0,7397	0,7388	0,7446	0,9885	0,9996	0,9962	0,9997	0,9648	0,9773	0,7851
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))																						
CARTITUDE-4	0,9913	0,9999	0,9910	0,9905	0,7394	0,5026	0,9999	0,9999	0,9897	0,9999	0,9888	0,7997	0,9885	0,9921	0,9900	0,9904	0,9927	0,9914	0,9912	0,9917	0,7819	0,4248
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))																						
CARTITUDE-4	0,9931	0,9994	0,9918	0,9905	0,9999	0,9927	NA ^m	NA ^m	NA ^m	NA ^m	0,9910	0,9925	0,9884	0,9929	0,9996	0,9995	0,9922	0,9931	0,9938	0,9932	NA ^m	0,8399
Signifikante PT (MedDRA) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ^k																						
Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))																						
CARTITUDE-4	0,3008	0,1749	0,8874	0,7775	0,7673	0,2032	0,8206	0,3590	0,5896	0,7215	0,5179	0,1181	0,6501	0,7969	0,2436	0,9784	0,7810	0,4441	0,6566	0,7381	0,7736	0,1416

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

Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4	Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c	Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)	Therapieentscheidung (PV d vs. DPd) ^d	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)	ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e	Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)	Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f	Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}	Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. >30 - <60 vs. ≥ 60)	Nierenfunktion ⁱ (<60 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)	ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
Anämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))																						
CARTITUDE-4	0,2983	0,1859	0,0741	0,6055	0,2423	0,3361	0,8093	0,4383	0,7756	0,3678	0,3349	0,0526	0,5303	0,1537	0,2338	0,4481	0,9749	0,3303	0,9746	0,3349	0,8895	0,0587
Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))																						
CARTITUDE-4	0,5519	0,7923	0,7039	0,6071	0,9966	0,8597	0,6392	0,7068	0,3278	0,9446	0,8095	0,4581	0,4849	0,4927	0,2863	0,9841	0,9809	0,7437	0,9801	0,4739	0,6077	0,5737
Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))																						
CARTITUDE-4	0,6867	0,3381	0,9858	0,4639	0,9620	0,3530	0,2786	0,9905	0,0937	0,2052	0,6300	0,3527	0,2073	0,4442	0,6200	0,6222	0,5988	0,3518	0,8660	0,3633	0,2604	0,4127
Hypogammaglobulinämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))																						
CARTITUDE-4	0,9919	1,0000	0,9914	0,9911	0,6951	0,4034	0,9999	NA ^m	0,9906	0,9999	0,9898	0,9750	0,9892	0,9927	0,9916	0,9915	0,9904	0,9925	0,9923	0,9924	0,7300	0,4345
Signifikante SOC und PT (MedDRA) – Schwerwiegende UE, UE die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)																						
Es liegen keine signifikanten SOC oder PT vor.																						
UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome (Jegliche UE)																						
CARTITUDE-4	0,0836	0,5889	0,9826	0,1767	0,6385	0,1496	0,4168	0,8294	0,5299	0,3783	0,2276	0,5073	0,4855	0,0303	0,9815	1,0000	0,2202	0,0220	0,3557	0,0263	0,1722	0,3005

<p>Endpunkt ^{a, b} CARTITUDE-4</p>	<p>Abstammung (Weiß vs. Andere) ^c</p> <p>Region (Europa vs. Nordamerika vs. Andere)</p> <p>Therapieentscheidung (PVd vs. DPd) ^d</p> <p>Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)</p> <p>ISS Stadium (I vs. II vs III) ^e</p> <p>Extramedulläres Plasmozytome (Ja vs. Nein)</p> <p>Tumorlast (Hoch vs. Intermediär vs. Niedrig) ^f</p> <p>Myelomtyp (IgG vs. Non-IgG)</p> <p>Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko vs. Standardrisiko) ^{g, h}</p> <p>Anteil Plasmazellen im Knochenmark (%) (≤ 30 vs. $>30 < 60$ vs. ≥ 60)</p> <p>Nierenfunktion ⁱ (< 60 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m²)</p> <p>Leberfunktion ^j (Normal vs. Beeinträchtigt)</p> <p>Refraktärität gegenüber PI + IMiD (ja vs. Nein)</p> <p>Refraktärität gegenüber IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)</p> <p>Refraktärität gegenüber PI + IMiD + anti-CD38 (ja vs. Nein)</p> <p>Vorherige Behandlung mit Bortezomib (ja vs. Nein)</p> <p>Vorherige Behandlung mit Pomalidomid (ja vs. Nein)</p> <p>Vorherige Behandlung mit Daratumumab (ja vs. Nein)</p> <p>Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid (ja vs. Nein)</p> <p>Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab (ja vs. Nein)</p> <p>ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)</p> <p>Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</p>
<p>a: Die präspezifizierten Subgruppen „Refraktär gegenüber mind. 2 PI + 2 IMiD + 1 anti-CD38“ und „Vorherige Behandlung mit Daratumumab und Pomalidomid“ sowie „Alter“ werden ausschließlich in den J&J Zusatzanalysen (16) dargestellt, da sie im Subgruppenmerkmal „Ja“ bzw. „> 75 Jahre“ insgesamt jeweils weniger als 10 Patienten umfassen.</p> <p>b: Für Endpunkte deren Patientenrelevanz nicht gegeben ist werden die Subgruppenanalysen ausschließlich in den J&J Zusatzanalysen (16) aufgeführt.</p> <p>c: Da das präspezifizierte Subgruppenmerkmal „Afroamerikanisch“ insgesamt weniger als 10 Patienten umfasst, werden diese mit dem Subgruppenmerkmal „Andere“ zusammengefasst.</p> <p>d: Nach Maßgabe des Prüfartzes und basierend auf den IWRS Randomisierungsstrata.</p> <p>e: Baseline ISS wird auf Basis der Kombination von $\beta 2$-Mikroglobulin und Albumin im Serum ermittelt.</p> <p>f: Tumorlast wird in folgende 3 Kategorien klassifiziert: hoch (Anteil der Plasmazellen im Knochenmark $\geq 80\%$ oder Serum M-Protein ≥ 5 g/dl oder freie Leichtketten im Serum ≥ 5.000 mg/l zu Baseline), niedrig (Anteil der Plasmazellen im Knochenmark $< 50\%$ und Serum M-Protein < 3 g/dl und freie Leichtketten im Serum < 3.000 mg/l, intermediär (weder hoch noch niedrig).</p> <p>g: Um potenzielle Verzerrungen zu vermeiden, wird das präspezifizierte Subgruppenmerkmal „Unbekannt“ nicht in die Subgruppenanalyse miteinbezogen.</p> <p>h: Hochrisiko ist definiert als t(4; 14), t(14; 16), 17p deletion oder gain/amp(1q) im Rahmen eines FISH Tests.</p> <p>i: Basierend auf Kreatinin Clearance (ml/min) Werten.</p> <p>j: Basierend auf NCI Kriterien.</p> <p>k: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe</p> <p>l: Logistische Regression mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe</p> <p>m: Subgruppenanalyse nicht anwendbar, da in einer Subgruppenkategorie weniger als 10 Ergebnisse aufgetreten sind.</p> <p>Abkürzungen: amp: Amplifikation; anti-CD38: CD38-Antikörper; dl: Deziliter; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgG: Immunglobulin G; IMiD: Immunmodulator; ISS: Internationales Staging System; IWRS: Interactive Web Response System; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; l: Liter; m²: Quadratmeter; ml: Milliliter; min: Minute; mind.: mindestens; NA: nicht anwendbar; NCI: National Cancer Institute; PI: Proteasom-inhibitor; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; t: Translokation</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</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.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Folgenden werden alle Subgruppen berichtet, 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.

4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität

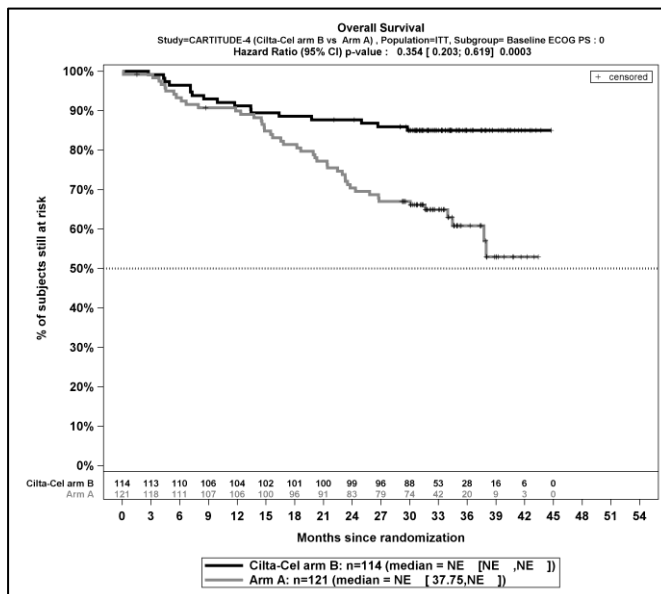
4.3.1.3.2.1.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben - RCT

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0279						
0	17/114 (14,9%)	NA [NA; NA]	45/121 (37,2%)	NA [37,75; NA]	0,35 [0,20; 0,62] p=0,0003	0,0001
≥1	33/94 (35,1%)	NA [NA; NA]	38/90 (42,2%)	NA [21,98; NA]	0,83 [0,52; 1,32] p=0,4353	0,4340
a: Analyse-Population: Die Auswertung innerhalb der 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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des						

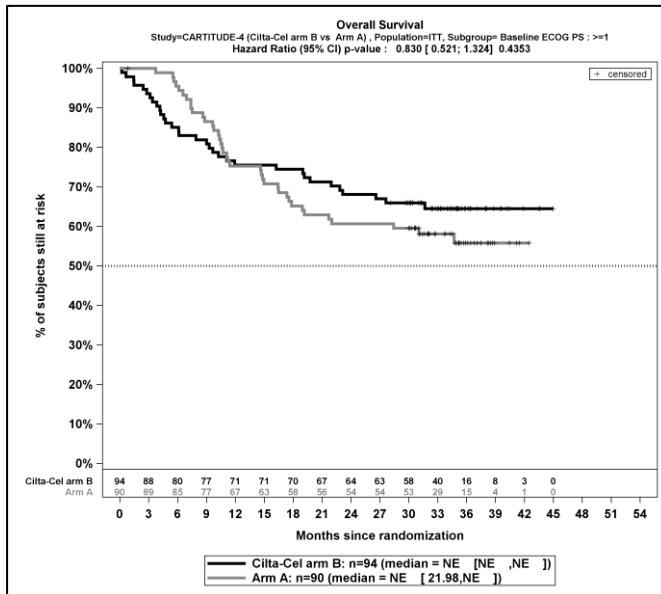
Subgruppe	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Studienarzt (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).						
Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.						
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)						

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0279. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,35 [0,20; 0,62]; p=0,0003). In der Kategorie ≥1 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,52; 1,32]; p=0,4353). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie 0, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie ≥ 1 , ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

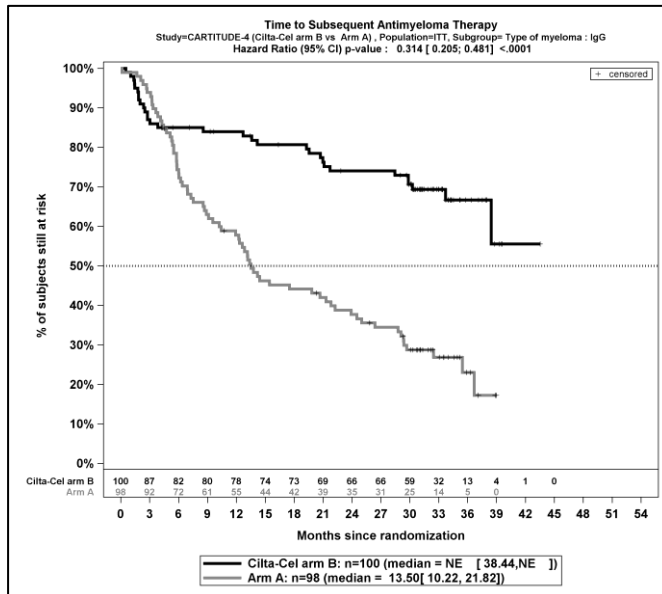
4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität

4.3.1.3.2.1.2.1 Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

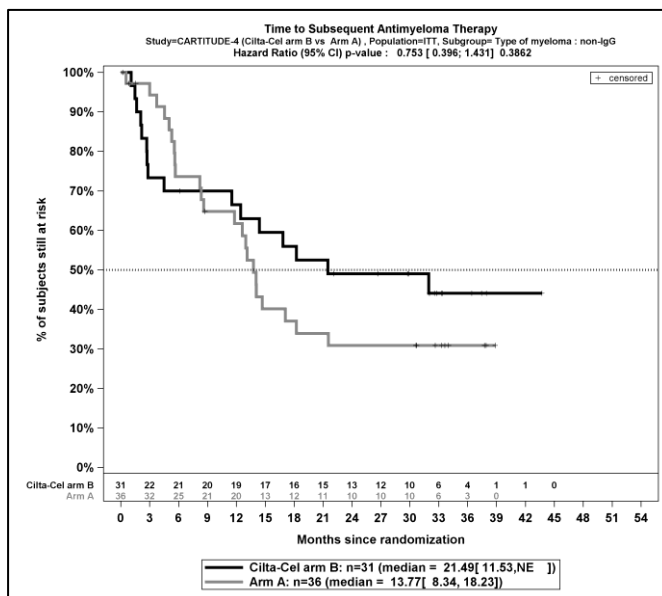
	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: $p=0,0307$						
IgG	31/100 (31,0%)	NA [38,44; NA]	71/98 (72,4%)	13,50 [10,22; 21,82]	0,31 [0,20; 0,48] $p < 0,0001$	$< 0,0001$
Nicht-IgG	16/31 (51,6%)	21,49 [11,53; NA]	23/36 (63,9%)	13,77 [8,35; 18,23]	0,75 [0,40; 1,43] $p=0,3862$	0,3842
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der 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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für Ciltacel an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>						

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0307. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=0,31$ [0,20; 0,48]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=0,75$ [0,40; 1,43]; $p=0,3862$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, Subgruppe: *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, Subgruppe: *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

4.3.1.3.2.1.2.2 Morbidität – EQ-5D VAS– RCT

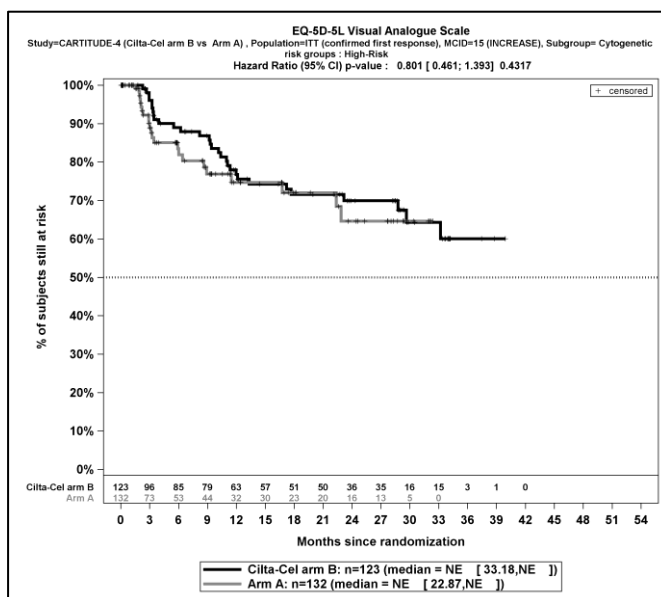
Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EQ-5D VAS - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zyto-genetisches Risiko, Interaktion: $p=0,0399$								
Hochrisiko	30/123 (24,4%)	NA [33,18; NA]	23/132 (17,4%)	NA [22,87; NA]	1,53 [0,83; 2,81] $p=0,1716$	1,40 [0,86; 2,27] $p=0,1736$	7,00% [-3,00%; 16,90%] $p=0,1710$	0,80 [0,46; 1,39] $p=0,4317$
Standardrisiko	19/69 (27,5%)	NA [16,82; NA]	7/70 (10,0%)	NA [NA; NA]	3,42 [1,33; 8,78] $p=0,0083$	2,75 [1,24; 6,13] $p=0,0131$	17,50% [4,90%; 30,20%] $p=0,0067$	2,47 [1,04; 5,87] $p=0,0412$
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: $p=0,0379$								
Männlich	30/116 (25,9%)	NA [NA; NA]	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	3,26 [1,57; 6,73] $p=0,0010$	2,67 [1,44; 4,97] $p=0,0019$	16,20% [6,70%; 25,70%] $p=0,0009$	1,77 [0,90; 3,46] $p=0,0958$
Weiblich	21/92 (22,8%)	NA [29,63; NA]	21/87 (24,1%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,47; 1,86] $p=0,8365$	0,95 [0,56; 1,60] $p=0,8360$	-1,30% [-13,70%; 11,10%] $p=0,8361$	0,71 [0,39; 1,30] $p=0,2675$

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

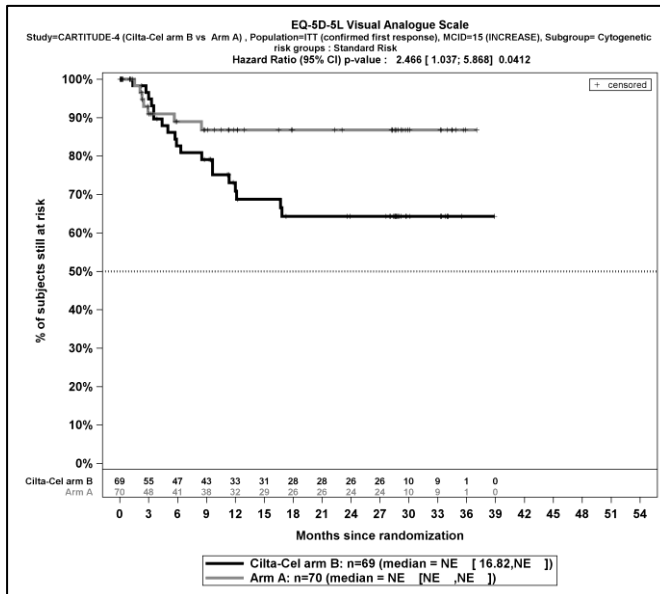
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0399. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,46; 1,39]; p=0,4317). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,47 [1,04; 5,87]; p=0,0412). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0379. In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,77 [0,90; 3,46]; p=0,0958). In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,39; 1,30]; p=0,2675). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



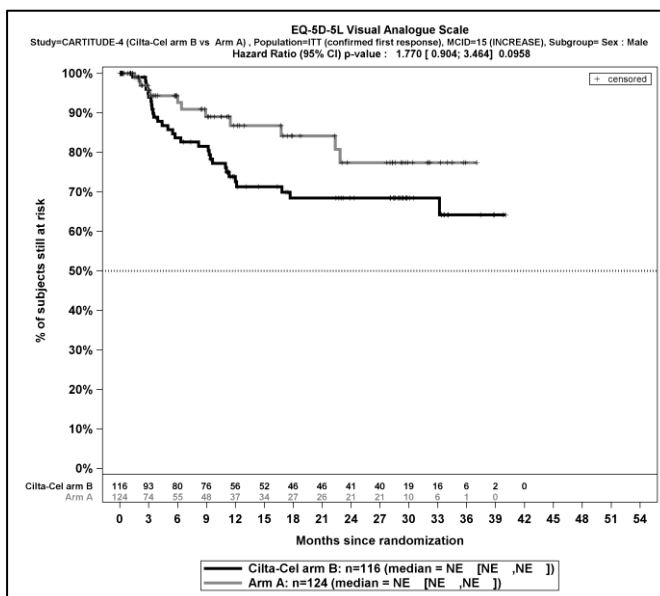
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



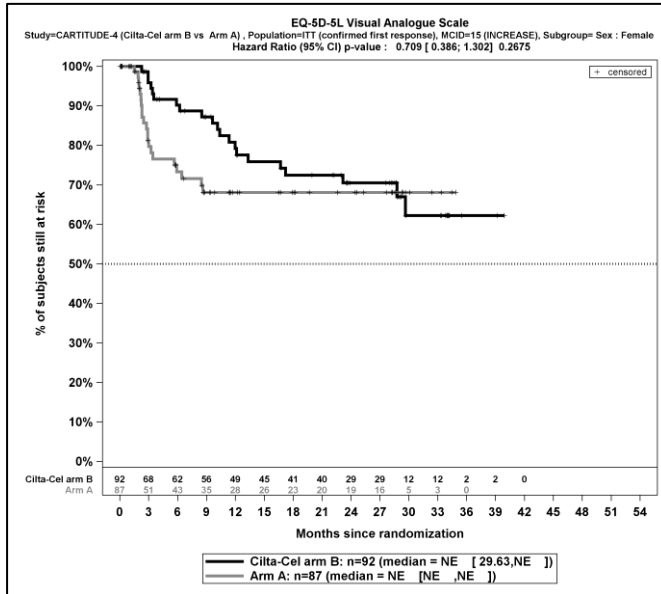
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS - *Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS - *Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *Männlich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *Weiblich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

4.3.1.3.2.1.2.3 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - RCT

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Schmerz) - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

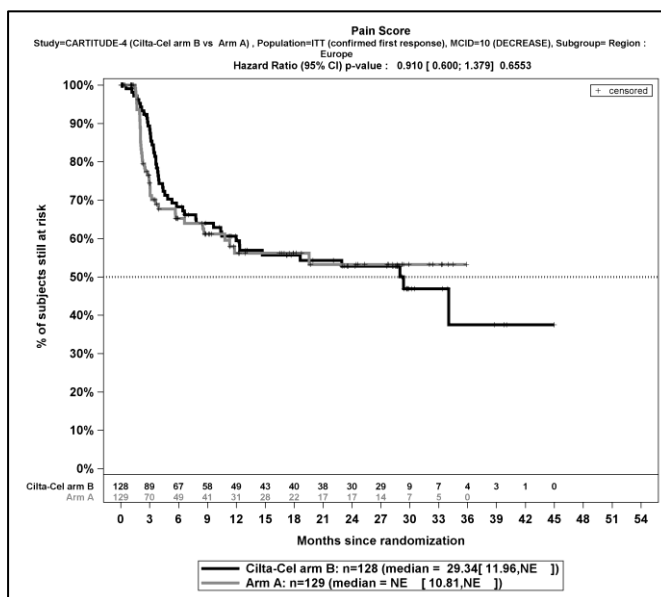
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: $p=0,0313$								
Europa	48/128 (37,5%)	29,34 [11,96; NA]	42/129 (32,6%)	NA [10,81; NA]	1,24 [0,74; 2,08] $p=0,4072$	1,15 [0,82; 1,61] $p=0,4073$	4,90% [-6,70%; 16,60%] $p=0,4057$	0,91 [0,60; 1,38] $p=0,6553$
Nordamerika	15/32 (46,9%)	16,69 [3,45; NA]	15/32 (46,9%)	5,78 [2,20; 17,54]	1,00 [0,38; 2,67] $p=1,0000$	1,00 [0,59; 1,69] $p=1,0000$	0,00% [-24,50%; 24,50%] $p=1,0000$	0,61 [0,29; 1,25] $p=0,1757$
Andere	32/48 (66,7%)	6,67 [3,02; 9,79]	15/50 (30,0%)	NA [6,41; NA]	4,67 [1,99; 10,94] $p=0,0003$	2,22 [1,39; 3,55] $p=0,0008$	36,70% [18,20%; 55,10%] $p < 0,0001$	1,89 [1,02; 3,49] $p=0,0424$
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,0408$								
Ja	18/50 (36,0%)	12,32 [3,71; NA]	16/46 (34,8%)	3,91 [2,23; 19,55]	1,05 [0,46; 2,44] $p=0,9014$	1,03 [0,60; 1,78] $p=0,9009$	1,20% [-17,90%; 20,40%] $p=0,9008$	0,54 [0,27; 1,08] $p=0,0835$
Nein	77/158 (48,7%)	14,69 [8,87; 29,34]	56/165 (33,9%)	NA [11,79; NA]	1,85 [1,18; 2,90] $p=0,0070$	1,44 [1,10; 1,87] $p=0,0077$	14,80% [4,20%; 25,40%] $p=0,0064$	1,19 [0,85; 1,69] $p=0,3130$
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</p>								

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

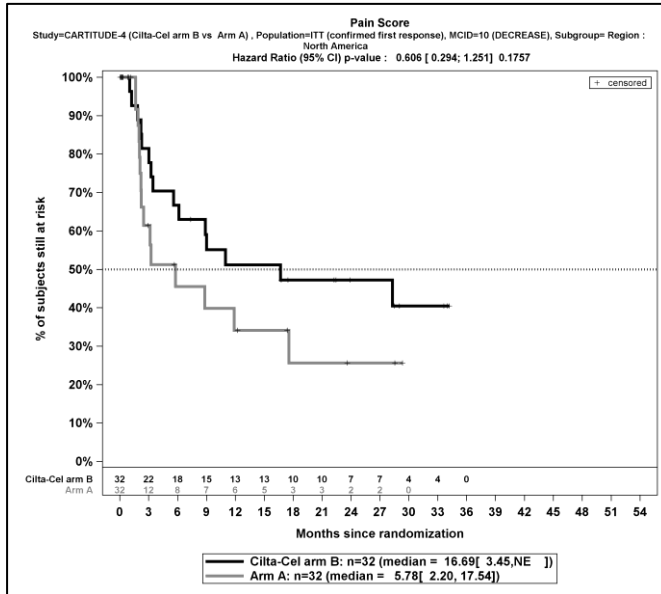
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0313. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,60; 1,38]; p=0,6553). In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,29; 1,25]; p=0,1757). In der Kategorie *Andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,89 [1,02; 3,49]; p=0,0424). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0408. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,27; 1,08]; p=0,0835). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,85; 1,69]; p=0,3130). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



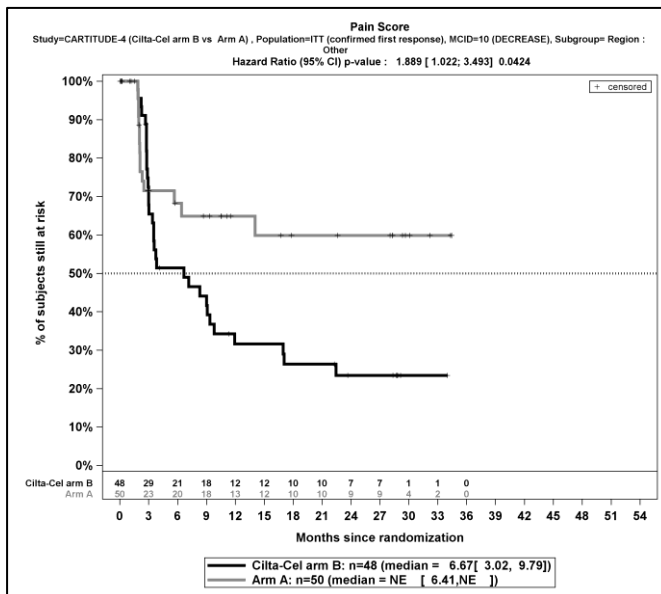
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Europa*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



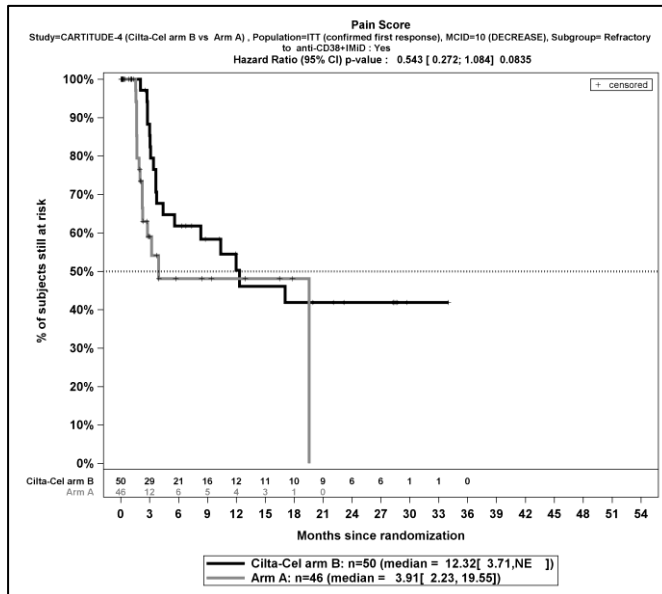
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Nordamerika*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



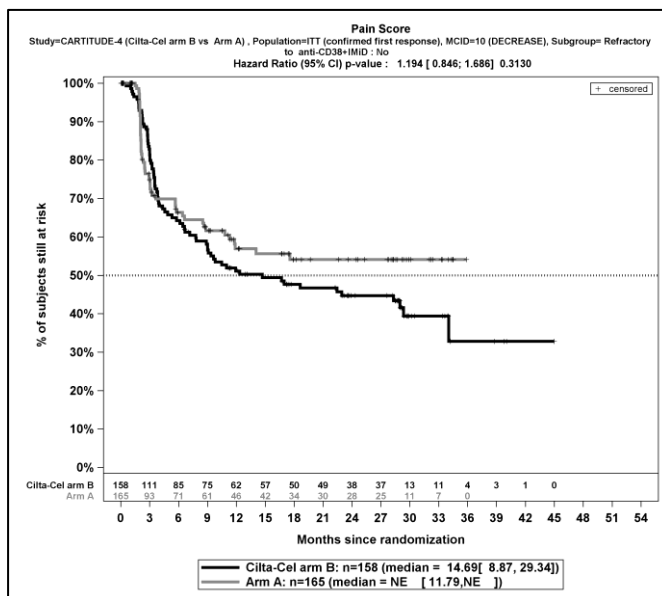
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Andere*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*

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

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Fatigue) - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: $p=0,0214$								
Europa	69/128 (53,9%)	8,41 [3,94; 22,67]	61/129 (47,3%)	8,44 [2,96; 18,92]	1,30 [0,80; 2,13] $p=0,2895$	1,14 [0,89; 1,45] $p=0,2898$	6,60% [-5,60%; 18,80%] $p=0,2875$	1,09 [0,77; 1,54] $p=0,6397$
Nordamerika	23/32 (71,9%)	5,78 [0,26; 8,94]	11/32 (34,4%)	29,34 [2,23; 29,34]	4,88 [1,69; 14,10] $p=0,0029$	2,09 [1,24; 3,54] $p=0,0059$	37,50% [14,80%; 60,20%] $p=0,0012$	2,14 [1,04; 4,40] $p=0,0395$
Andere	39/48 (81,3%)	2,76 [0,26; 4,30]	21/50 (42,0%)	11,40 [2,10; NA]	5,98 [2,39; 14,97] $p < 0,0001$	1,94 [1,36; 2,75] $p=0,0002$	39,30% [21,70%; 56,80%] $p < 0,0001$	2,23 [1,31; 3,79] $p=0,0032$
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: $p=0,0406$								
Weiß	60/157 (38,2%)	28,12 [17,41; NA]	45/157 (28,7%)	30,36 [23,13; NA]	1,54 [0,96; 2,47] $p=0,0732$	1,33 [0,97; 1,83] $p=0,0752$	9,60% [-0,80%; 19,90%] $p=0,0713$	0,86 [0,58; 1,28] $p=0,4661$
Andere	29/51 (56,9%)	9,63 [6,50; 20,86]	14/54 (25,9%)	33,28 [12,85; NA]	3,77 [1,65; 8,58] $p=0,0013$	2,19 [1,32; 3,65] $p=0,0026$	30,90% [13,00%; 48,90%] $p=0,0007$	1,89 [1,00; 3,60] $p=0,0511$
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: $p=0,0377$								
Europa	40/128 (31,3%)	NA [19,05; NA]	38/129 (29,5%)	30,36 [11,27; NA]	1,09 [0,64; 1,85] $p=0,7551$	1,06 [0,73; 1,54] $p=0,7547$	1,80% [-9,40%; 13,00%] $p=0,7546$	0,77 [0,49; 1,21] $p=0,2630$

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nordamerika	15/32 (46,9%)	24,15 [10,97; NA]	8/32 (25,0%)	NA [3,12; NA]	2,65 [0,92; 7,64] p=0,0704	1,88 [0,93; 3,79] p=0,0803	21,90% [-1,00%; 44,80%] p=0,0611	1,20 [0,51; 2,84] p=0,6767
Andere	34/48 (70,8%)	9,17 [6,60; 17,41]	13/50 (26,0%)	NA [12,85; NA]	6,91 [2,85; 16,78] p<0,0001	2,72 [1,65; 4,50] p<0,0001	44,80% [27,10%; 62,50%] p<0,0001	2,01 [1,05; 3,81] p=0,0338
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0400								
I	60/136 (44,1%)	24,15 [16,69; 34,04]	33/132 (25,0%)	33,28 [28,32; NA]	2,37 [1,41; 3,98] p=0,0010	1,76 [1,24; 2,51] p=0,0015	19,10% [8,00%; 30,30%] p=0,0008	1,42 [0,93; 2,18] p=0,1094
II	24/60 (40,0%)	17,41 [11,73; NA]	21/65 (32,3%)	6,57 [3,61; NA]	1,40 [0,67; 2,91] p=0,3726	1,24 [0,78; 1,98] p=0,3720	7,70% [-9,10%; 24,50%] p=0,3701	0,56 [0,30; 1,02] p=0,0570
III	5/12 (41,7%)	17,05 [2,56; NA]	5/14 (35,7%)	2,99 [1,91; NA]	1,29 [0,26; 6,27] p=0,7604	1,17 [0,44; 3,08] p=0,7556	6,00% [-31,60%; 43,50%] p=0,7559	0,49 [0,14; 1,77] p=0,2795
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0401								
Niedrig	61/126 (48,4%)	19,05 [12,32; 28,52]	34/129 (26,4%)	33,28 [28,32; NA]	2,62 [1,55; 4,43] p=0,0003	1,84 [1,31; 2,58] p=0,0005	22,10% [10,50%; 33,60%] p=0,0002	1,42 [0,93; 2,16] p=0,1044
Intermediär	21/52 (40,4%)	38,64 [10,97; NA]	16/52 (30,8%)	23,13 [5,75; NA]	1,52 [0,68; 3,42] p=0,3081	1,31 [0,78; 2,22] p=0,3097	9,60% [-8,70%; 27,90%] p=0,3033	0,78 [0,40; 1,52] p=0,4693
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [16,66; NA]	9/30 (30,0%)	5,95 [2,89; NA]	0,71 [0,23; 2,25] p=0,5626	0,78 [0,33; 1,82] p=0,5614	-6,70% [-29,00%; 15,60%] p=0,5582	0,32 [0,11; 0,95] p=0,0401

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0214. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,77; 1,54]; p=0,6397). In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,14 [1,04; 4,40]; p=0,0395). In der Kategorie *Andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,23 [1,31; 3,79]; p=0,0032). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

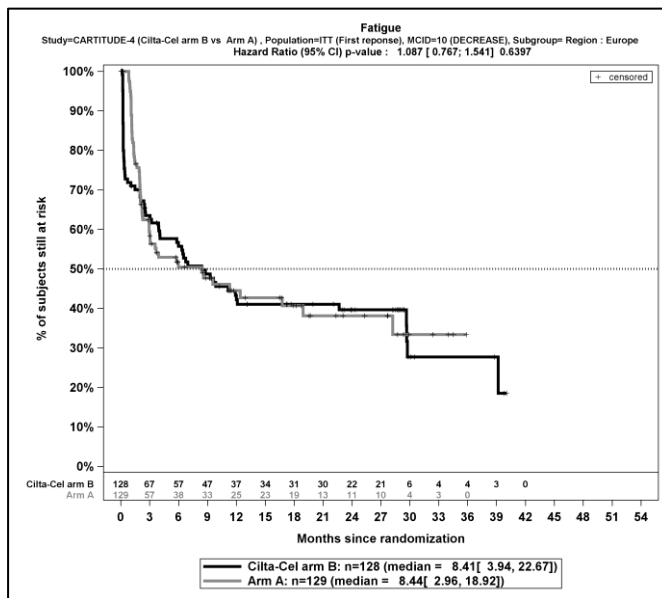
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0406. In der Kategorie *Weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,58; 1,28]; p=0,4661). In der Kategorie *Andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,89 [1,00; 3,60]; p=0,0511). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0377. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,49; 1,21]; p=0,2630). In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,51; 2,84]; p=0,6767). In der Kategorie *Andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,01 [1,05; 3,81]; p=0,0338). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ISS Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0400. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,42 [0,93; 2,18]; p=0,1094). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,30; 1,02]; p=0,0570). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,14; 1,77]; p=0,2795). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

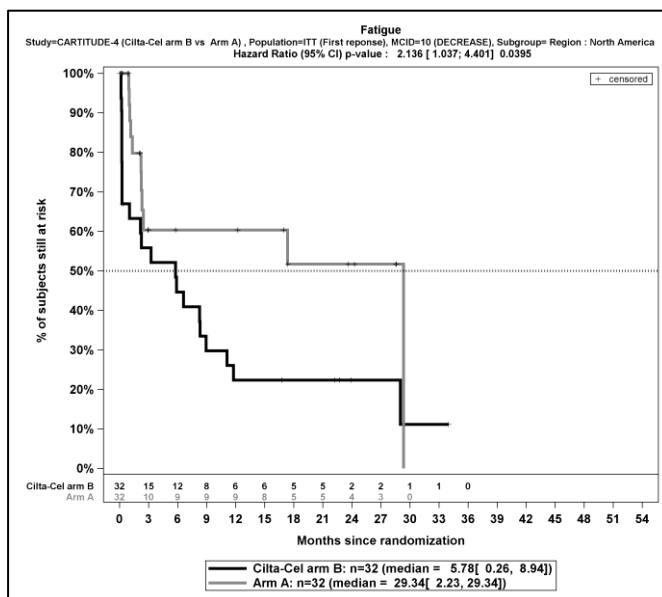
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Tumorlast* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0401. In der Kategorie *Niedrig* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,42 [0,93;

2,16]; p=0,1044). In der Kategorie *Intermediär* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,40; 1,52]; p=0,4693). In der Kategorie *Hoch* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,32 [0,11; 0,95]; p=0,0401). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



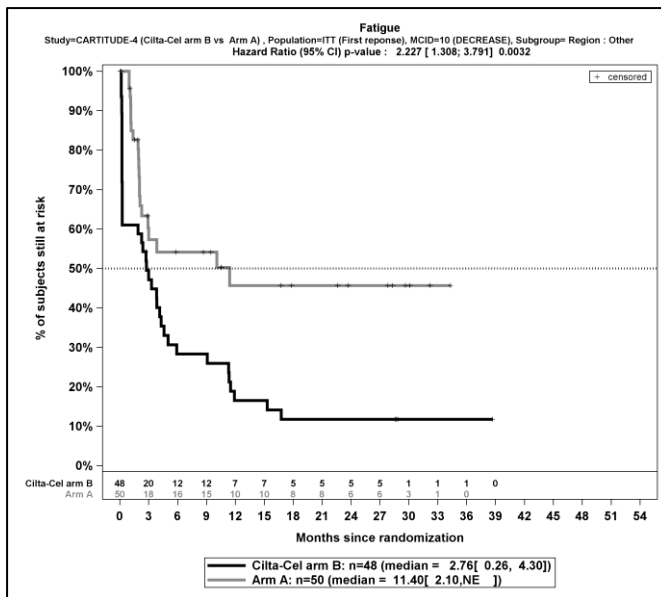
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Europa, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



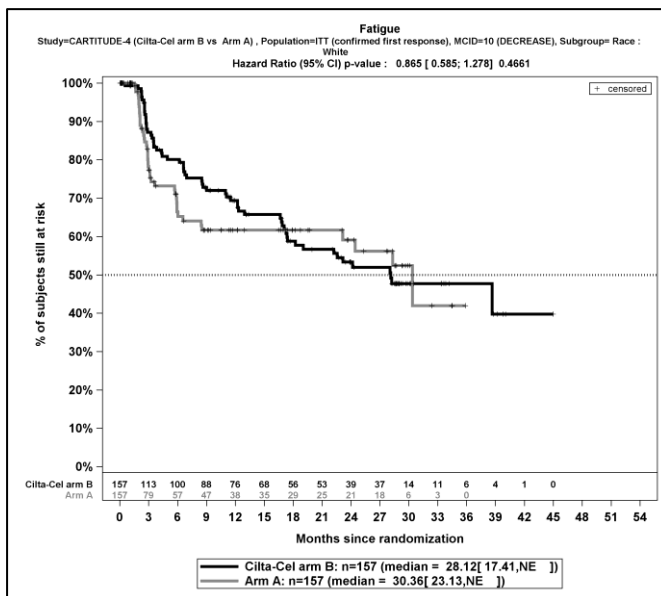
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Nordamerika*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



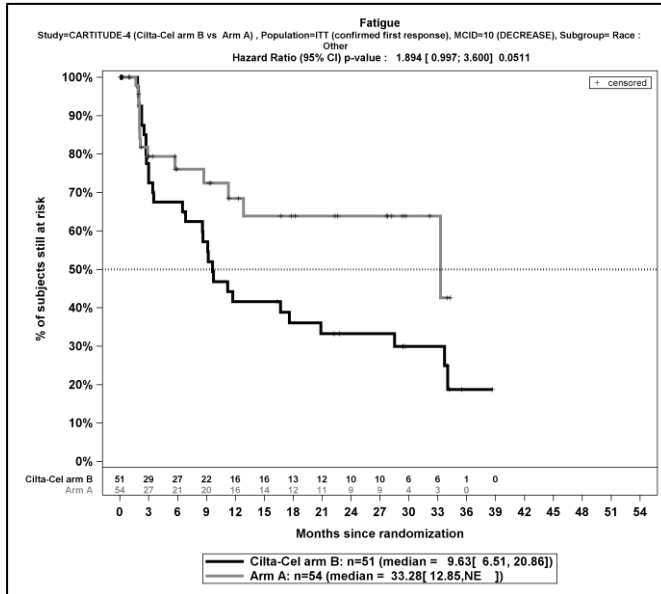
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Andere*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



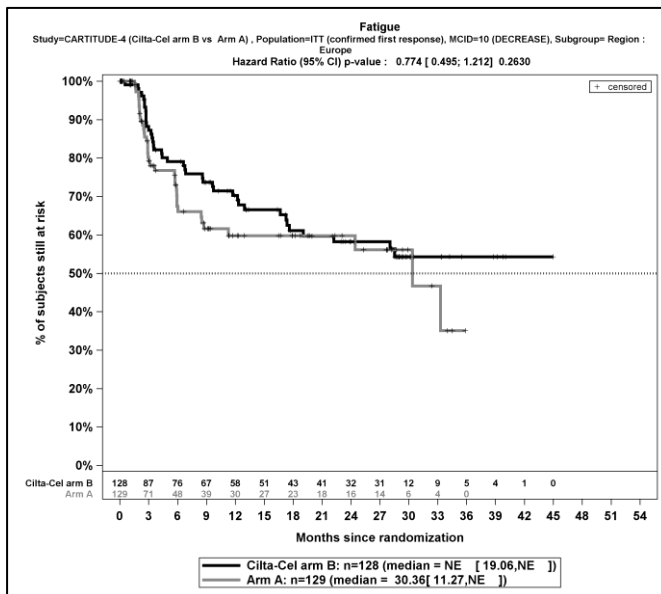
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Abstammung*, Kategorie *Weiß*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



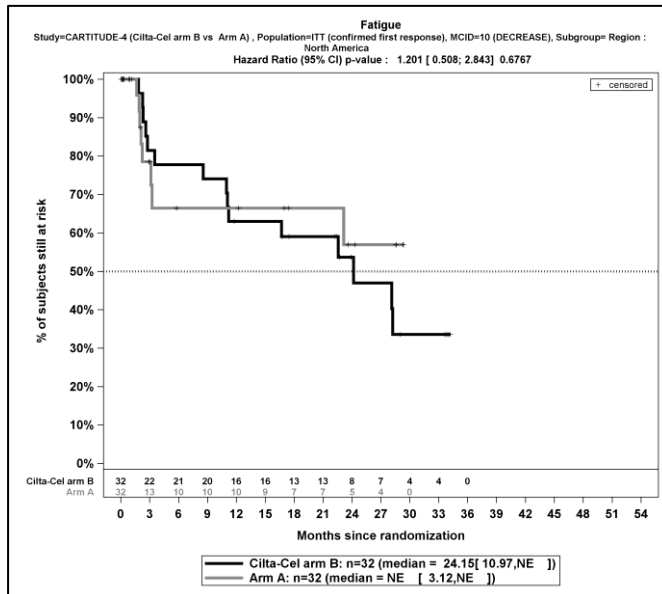
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Abstammung*, Kategorie *Andere*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



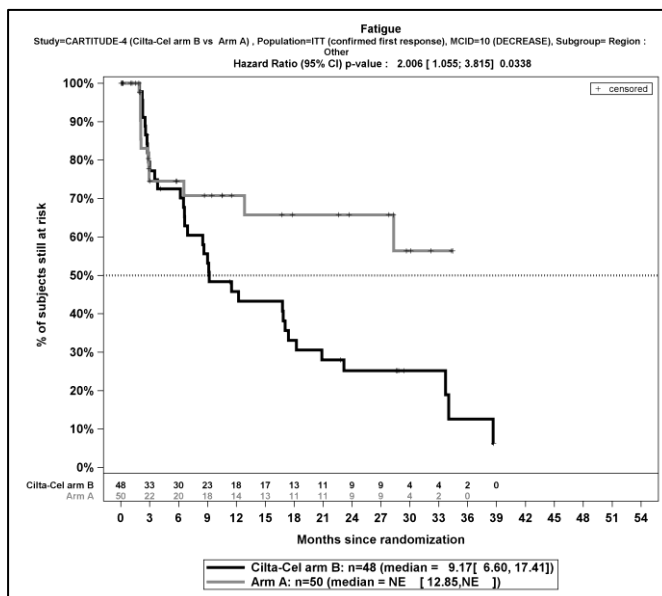
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Europa*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



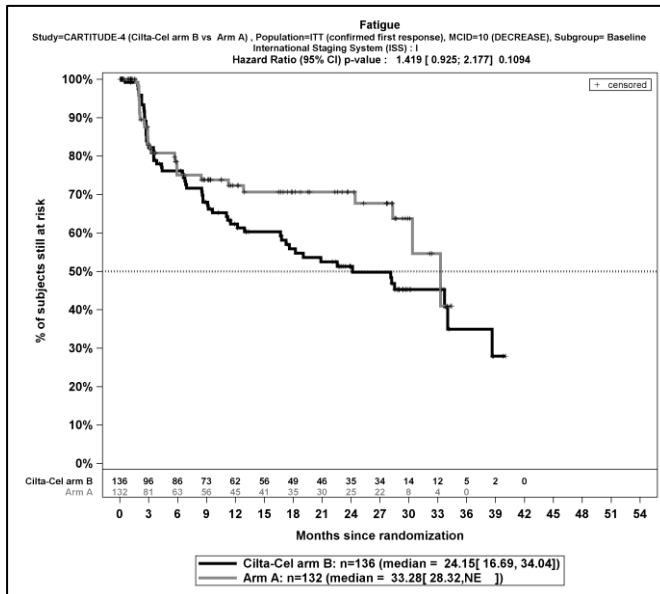
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: Region, Kategorie Nordamerika, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



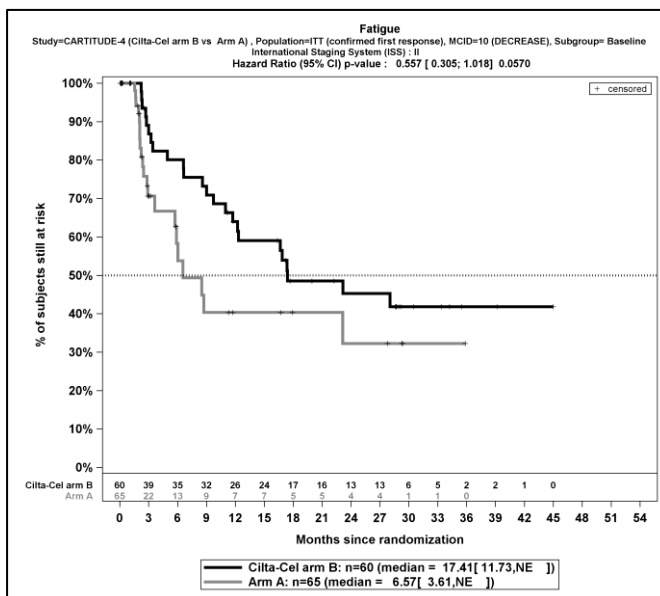
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: Region, Kategorie Andere, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



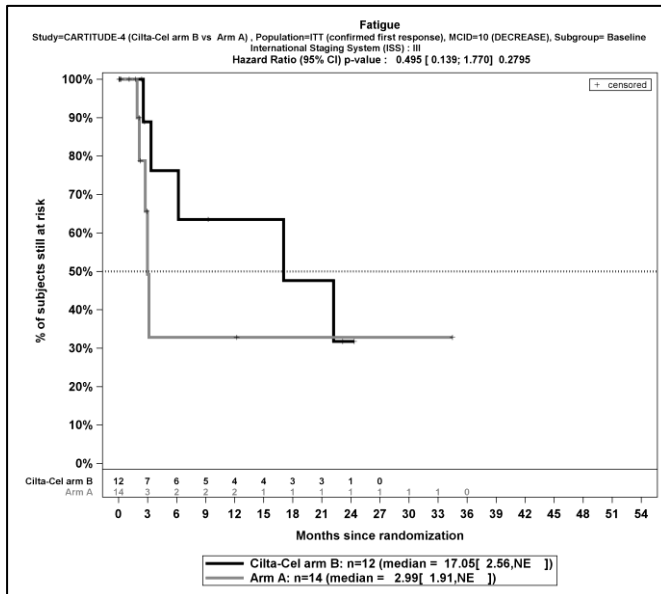
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie I, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



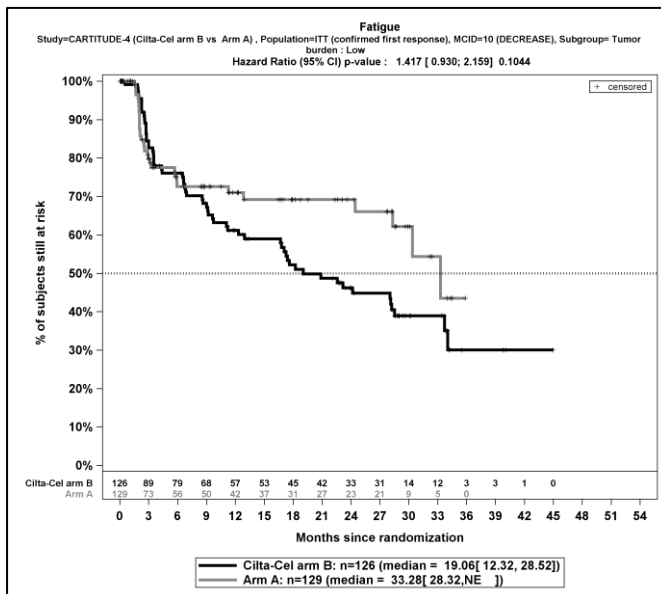
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie II, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



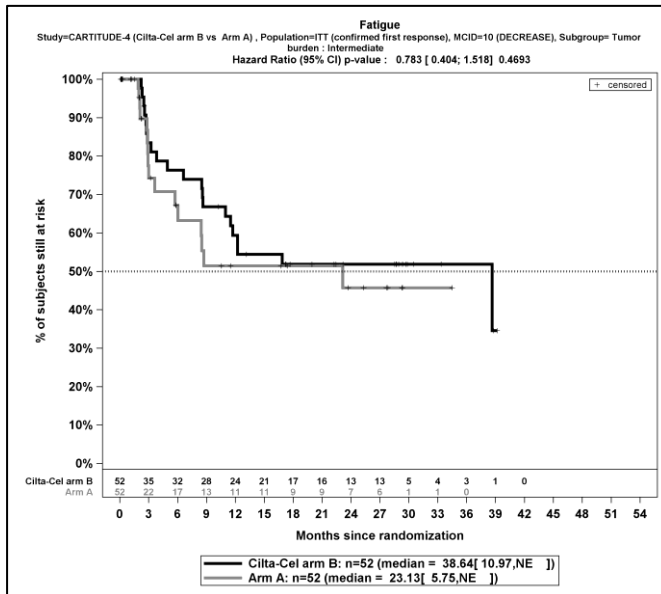
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie III, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



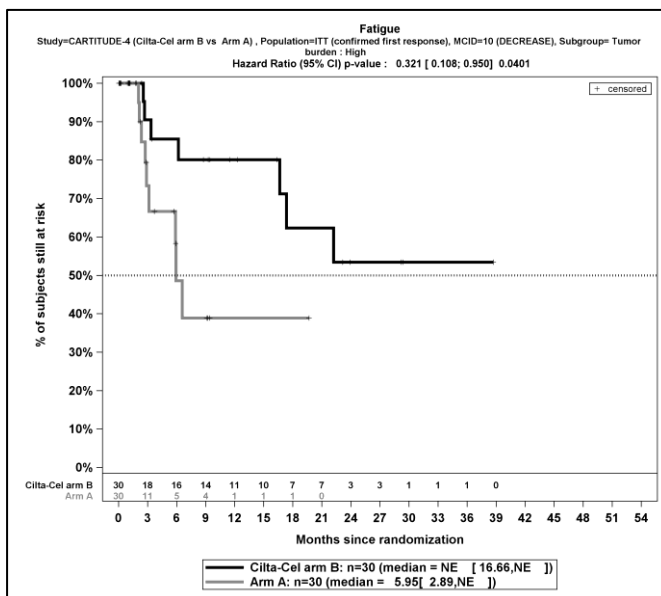
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Kategorie Niedrig, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Tumorlast*, Kategorie *Intermediär*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

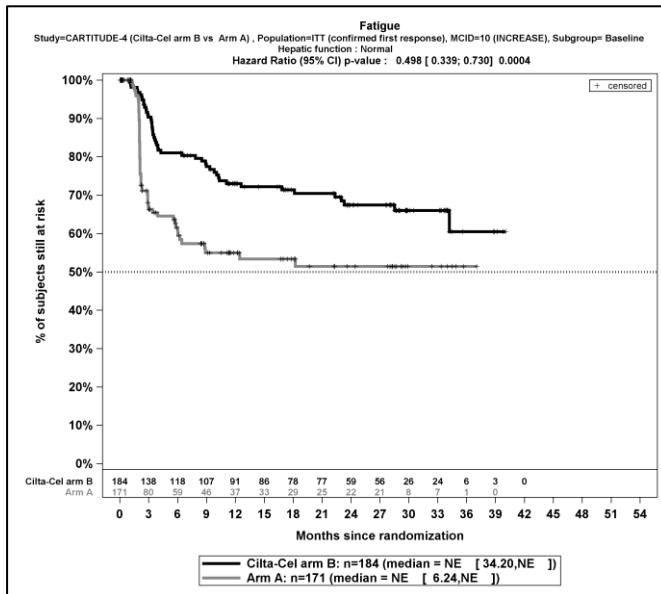
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Tumorlast*, Kategorie *Hoch*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Fatigue) - Verschlechterung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

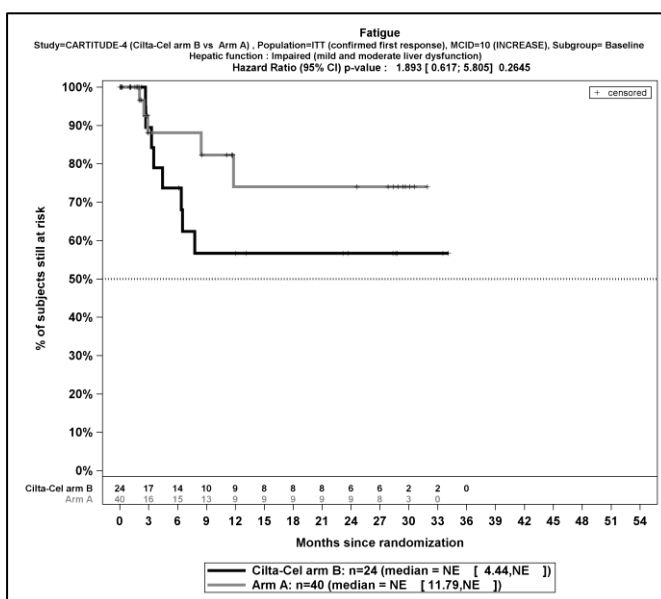
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: $p=0,0207$								
Normal	48/184 (26,1%)	NA [34,20; NA]	60/171 (35,1%)	NA [6,24; NA]	0,65 [0,41; 1,03] $p=0,0659$	0,74 [0,54; 1,02] $p=0,0671$	-9,00% [-18,60%; 0,60%] $p=0,0650$	0,50 [0,34; 0,73] $p=0,0004$
Beeinträchtigt	8/24 (33,3%)	NA [4,43; NA]	5/40 (12,5%)	NA [11,79; NA]	3,50 [0,99; 12,39] $p=0,0466$	2,67 [0,98; 7,22] $p=0,0536$	20,80% [-0,60%; 42,30%] $p=0,0571$	1,89 [0,62; 5,80] $p=0,2645$
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0207. In der Kategorie *Normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,50 [0,34; 0,73]; p=0,0004). In der Kategorie *Beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,89 [0,62; 5,80]; p=0,2645). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Leberfunktion*, Kategorie *Normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Leberfunktion*, Kategorie *Beeinträchtigt*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Dyspnoe) - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0272$								
PVd	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	8/28 (28,6%)	NA [1,64; NA]	0,46 [0,12; 1,74] $p=0,2486$	0,54 [0,18; 1,58] $p=0,2590$	-13,20% [-34,90%; 8,50%] $p=0,2343$	0,47 [0,14; 1,59] $p=0,2279$
DPd	56/182 (30,8%)	39,16 [39,16; NA]	29/183 (15,8%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,42; 3,92] $p=0,0008$	1,94 [1,30; 2,89] $p=0,0011$	14,90% [6,40%; 23,50%] $p=0,0006$	1,75 [1,11; 2,75] $p=0,0150$
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: $p=0,0325$								
IgG	40/100 (40,0%)	NA [6,50; NA]	18/98 (18,4%)	NA [NA; NA]	2,96 [1,55; 5,67] $p=0,0009$	2,18 [1,35; 3,52] $p=0,0015$	21,60% [9,30%; 33,90%] $p=0,0006$	2,25 [1,29; 3,94] $p=0,0044$
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	39,16 [NA; NA]	7/36 (19,4%)	NA [5,91; NA]	0,61 [0,16; 2,33] $p=0,4744$	0,66 [0,21; 2,06] $p=0,4772$	-6,50% [-24,00%; 11,00%] $p=0,4639$	0,43 [0,11; 1,69] $p=0,2300$
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0126$								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	6/28 (21,4%)	NA [2,76; NA]	0,31 [0,06; 1,68] $p=0,1596$	0,36 [0,08; 1,62] $p=0,1832$	-13,70% [-32,10%; 4,60%] $p=0,1418$	0,25 [0,05; 1,28] $p=0,0963$
DPd	37/182 (20,3%)	NA [NA; NA]	15/183 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,51; 5,42] $p=0,0009$	2,48 [1,41; 4,36] $p=0,0016$	12,10% [5,10%; 19,20%] $p=0,0008$	1,89 [1,04; 3,45] $p=0,0380$

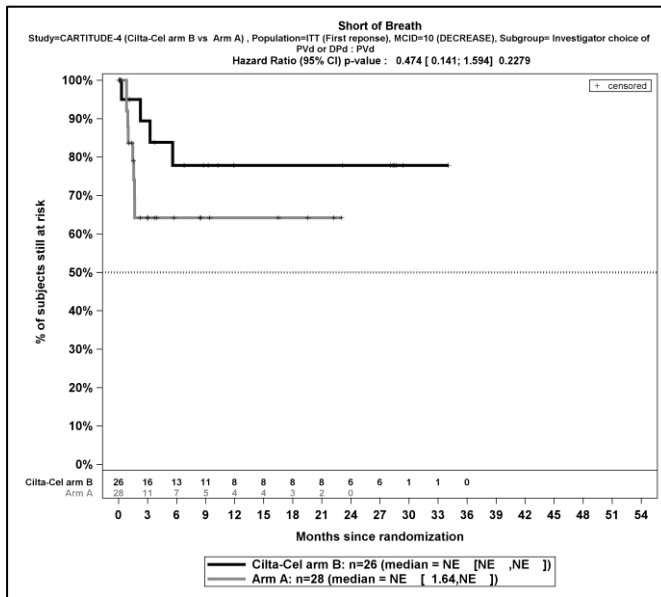
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0098								
IgG	27/100 (27,0%)	NA [NA; NA]	7/98 (7,1%)	NA [NA; NA]	4,81 [1,98; 11,67] p=0,0002	3,78 [1,73; 8,27] p=0,0009	19,90% [9,80%; 29,90%] p=0,0001	3,14 [1,36; 7,22] p=0,0071
Nicht-IgG	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	6/36 (16,7%)	NA [9,59; NA]	0,17 [0,02; 1,47] p=0,0751	0,19 [0,03; 1,52] p=0,1185	-13,40% [-27,10%; 0,20%] p=0,0540	0,15 [0,02; 1,30] p=0,0858
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0272. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,14; 1,59]; p=0,2279). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,75 [1,11; 2,75]; p=0,0150). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0325. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,25 [1,29; 3,94]; p=0,0044). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,11; 1,69]; p=0,2300). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

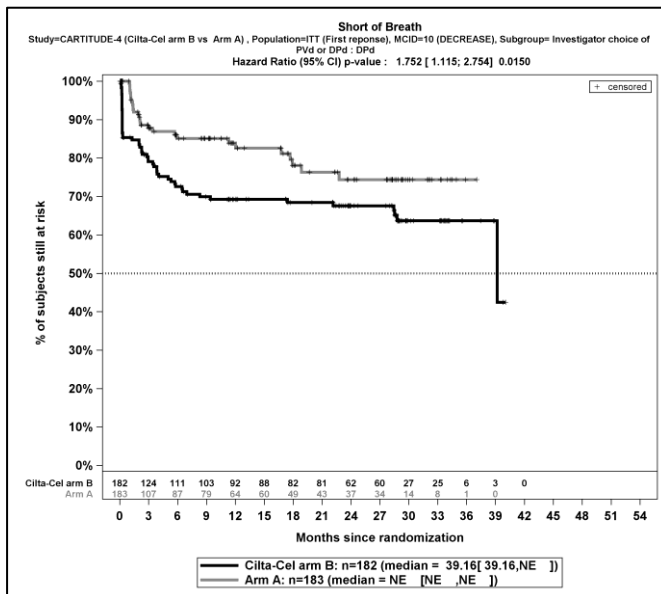
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0126. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,25 [0,05; 1,28]; p=0,0963). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,89 [1,04; 3,45]; p=0,0380). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0098. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,14 [1,36; 7,22]; p=0,0071). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,15 [0,02; 1,30]; p=0,0858). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



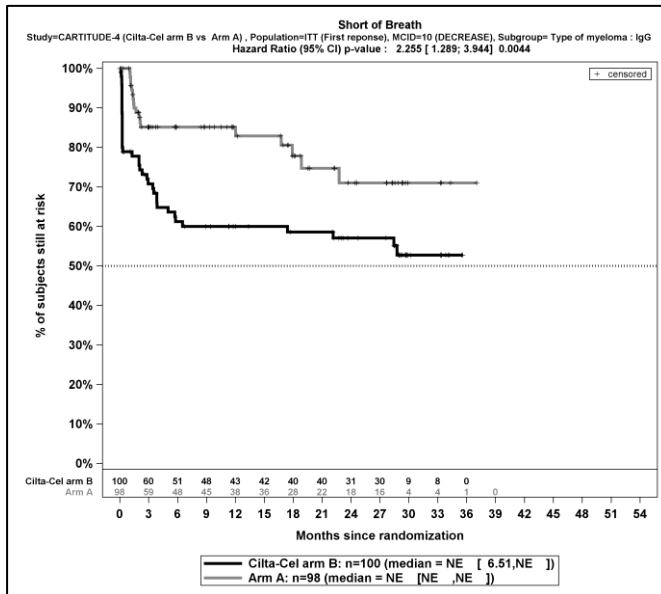
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie PVD, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



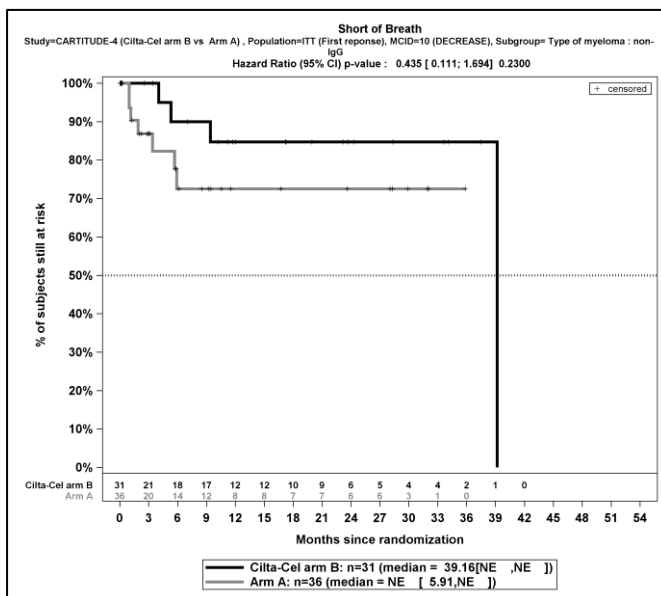
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



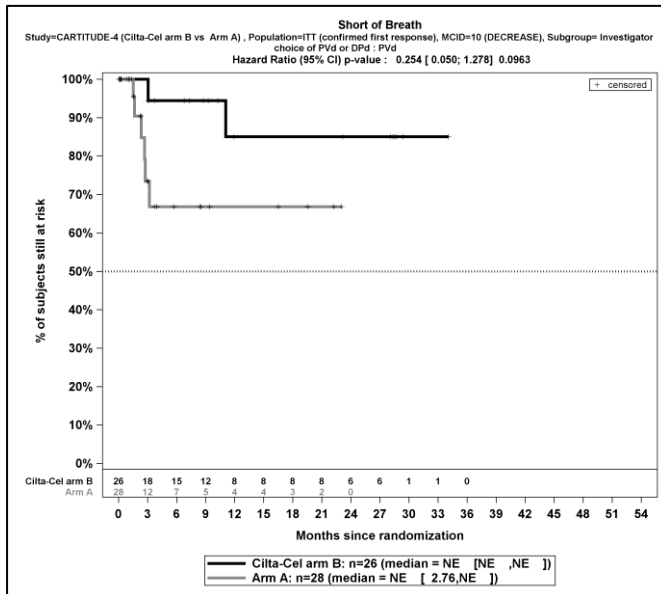
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Kategorie IgG, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



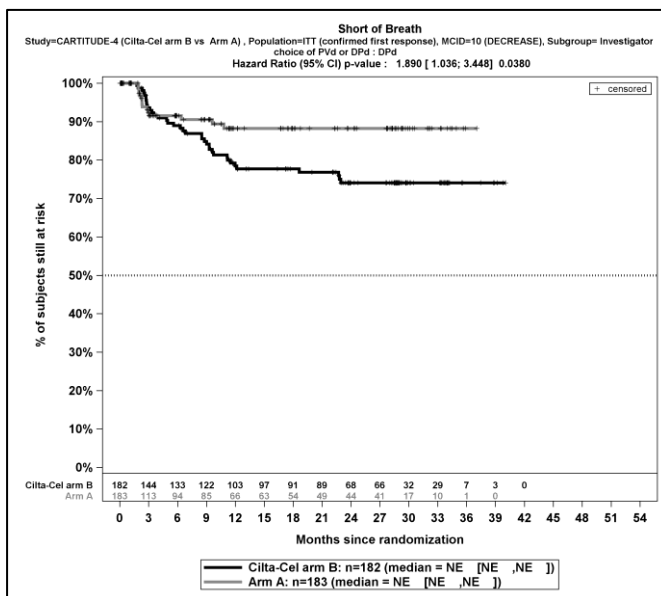
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Kategorie Nicht-IgG, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



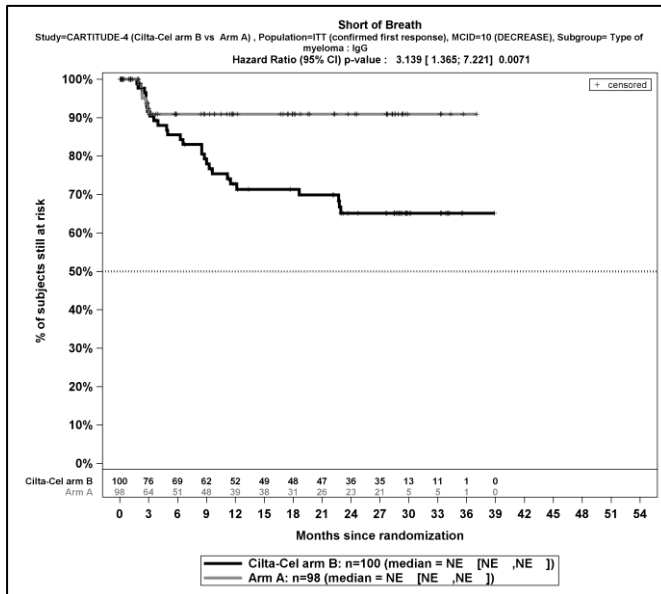
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *PVd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



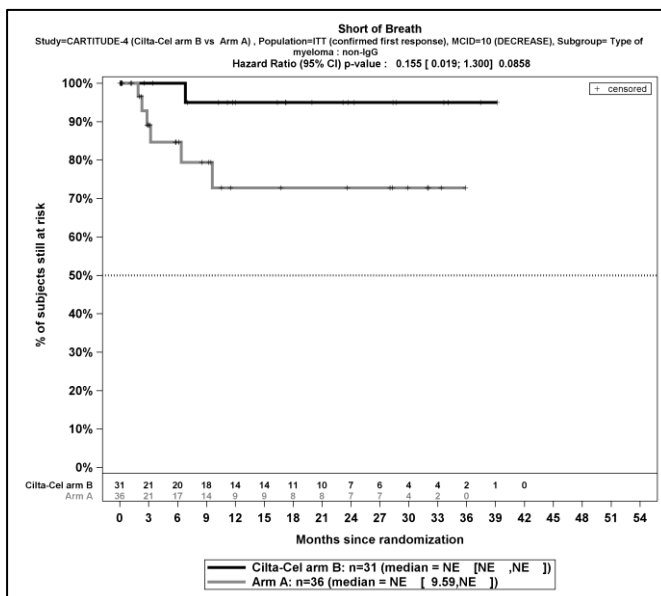
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *DPd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

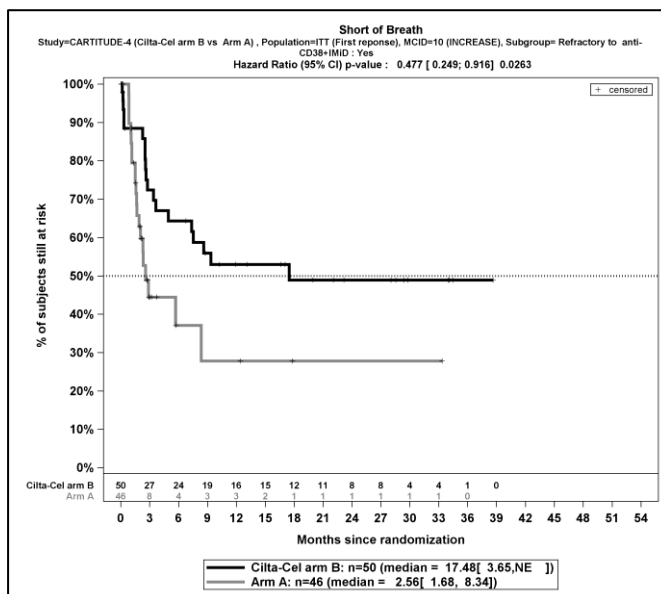
Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Dyspnoe) - Verschlechterung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,0495$								
Ja	19/50 (38,0%)	17,48 [3,65; NA]	21/46 (45,7%)	2,56 [1,68; 8,35]	0,73 [0,32; 1,65] $p=0,4498$	0,83 [0,52; 1,34] $p=0,4482$	-7,70% [-27,40%; 12,10%] $p=0,4465$	0,48 [0,25; 0,92] $p=0,0263$
Nein	72/158 (45,6%)	22,24 [8,77; NA]	67/165 (40,6%)	22,27 [9,20; NA]	1,23 [0,79; 1,90] $p=0,3685$	1,12 [0,87; 1,44] $p=0,3682$	5,00% [-5,80%; 15,80%] $p=0,3673$	0,93 [0,66; 1,30] $p=0,6663$
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,0242$								
Ja	13/30 (43,3%)	8,61 [2,56; NA]	18/33 (54,5%)	1,97 [1,15; 5,68]	0,64 [0,23; 1,72] $p=0,3778$	0,79 [0,47; 1,33] $p=0,3805$	-11,20% [-35,80%; 13,30%] $p=0,3708$	0,45 [0,21; 0,96] $p=0,0387$
Nein	78/178 (43,8%)	22,70 [11,11; NA]	70/178 (39,3%)	22,27 [9,33; NA]	1,20 [0,79; 1,83] $p=0,3903$	1,11 [0,87; 1,43] $p=0,3903$	4,50% [-5,70%; 14,70%] $p=0,3891$	0,92 [0,66; 1,27] $p=0,5950$

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

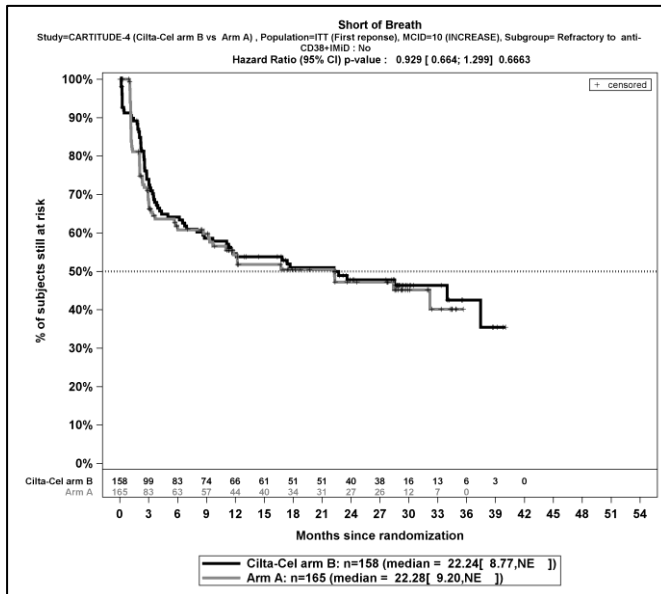
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0495. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,25; 0,92]; p=0,0263). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,66; 1,30]; p=0,6663). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0242. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,21; 0,96]; p=0,0387). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,66; 1,27]; p=0,5950). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



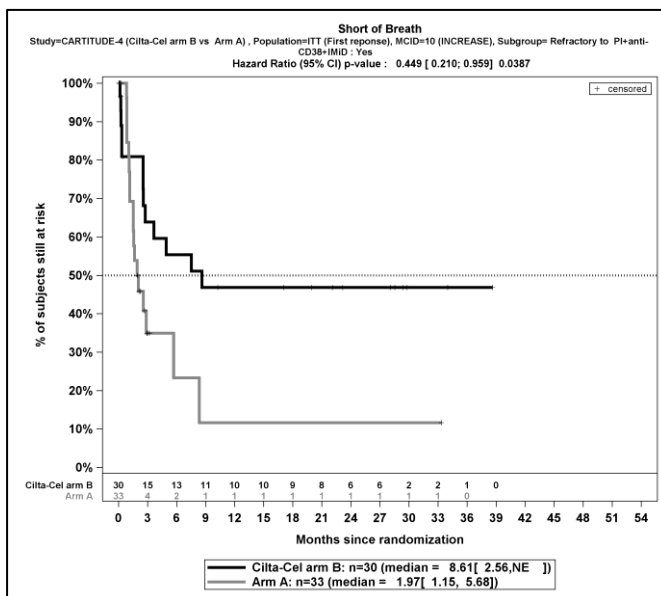
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



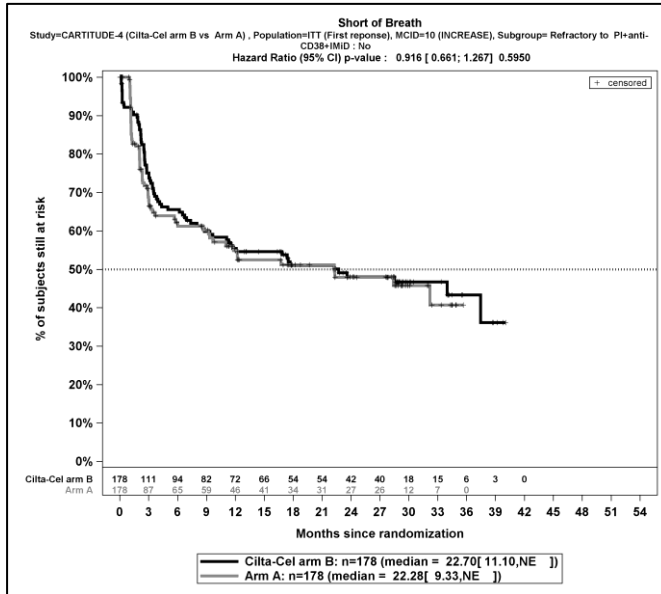
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*

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

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Insomnie) - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

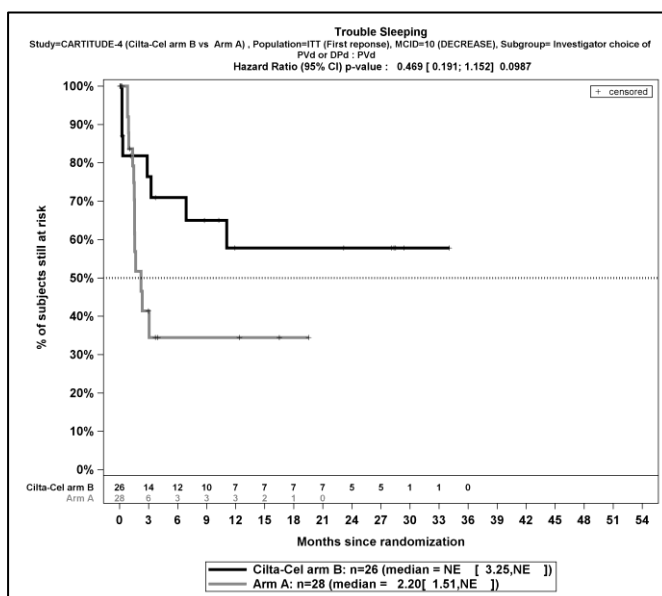
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0453$								
PVd	8/26 (30,8%)	NA [3,25; NA]	14/28 (50,0%)	2,20 [1,51; NA]	0,44 [0,15; 1,35] $p=0,1545$	0,61 [0,31; 1,22] $p=0,1650$	-19,20% [-44,90%; 6,40%] $p=0,1416$	0,47 [0,19; 1,15] $p=0,0987$
DPd	80/182 (44,0%)	28,58 [6,80; NA]	63/183 (34,4%)	NA [12,16; NA]	1,49 [0,98; 2,28] $p=0,0626$	1,28 [0,99; 1,65] $p=0,0640$	9,50% [-0,40%; 19,50%] $p=0,0610$	1,15 [0,82; 1,60] $p=0,4103$
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: $p=0,0468$								
Ja	85/203 (41,9%)	NA [8,61; NA]	76/205 (37,1%)	NA [5,78; NA]	1,22 [0,82; 1,82] $p=0,3220$	1,13 [0,89; 1,44] $p=0,3222$	4,80% [-4,70%; 14,30%] $p=0,3209$	0,97 [0,71; 1,33] $p=0,8705$
Nein	3/5 (60,0%)	0,26 [0,26; 11,07]	1/6 (16,7%)	NA [1,15; NA]	7,50 [0,46; 122,70] $p=0,1561$	3,60 [0,52; 24,73] $p=0,1926$	43,30% [-8,90%; 95,60%] $p=0,1042$	8,32 [0,82; 84,94] $p=0,0738$
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0069$								
PVd	4/26 (15,4%)	NA [16,62; NA]	10/28 (35,7%)	5,72 [2,23; NA]	0,33 [0,09; 1,22] $p=0,0915$	0,43 [0,15; 1,21] $p=0,1088$	-20,30% [-42,90%; 2,20%] $p=0,0769$	0,23 [0,07; 0,78] $p=0,0181$
DPd	57/182 (31,3%)	NA [38,64; NA]	38/183 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,08; 2,80] $p=0,0218$	1,51 [1,06; 2,15] $p=0,0235$	10,60% [1,60%; 19,50%] $p=0,0207$	1,10 [0,73; 1,66] $p=0,6487$

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0453. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,19; 1,15]; p=0,0987). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,82; 1,60]; p=0,4103). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

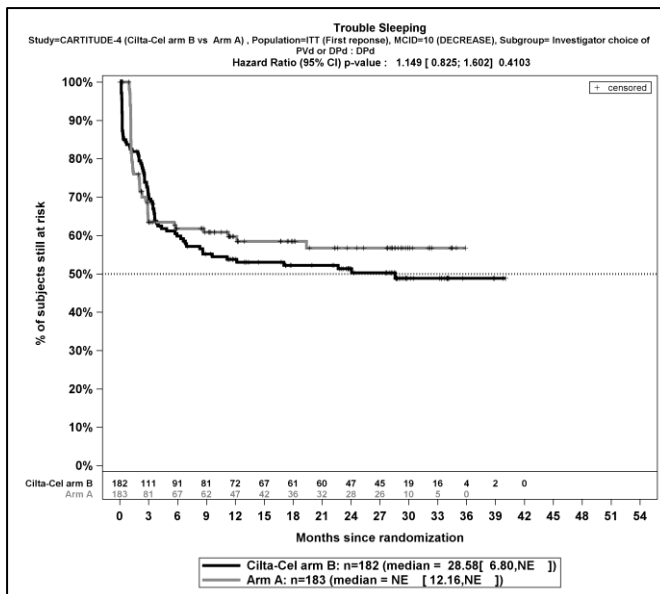
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit Bortezomib* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0468. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,71; 1,33]; p=0,8705). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=8,32 [0,82; 84,94]; p=0,0738). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0069. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,23 [0,07; 0,78]; p=0,0181). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,73; 1,66]; p=0,6487). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



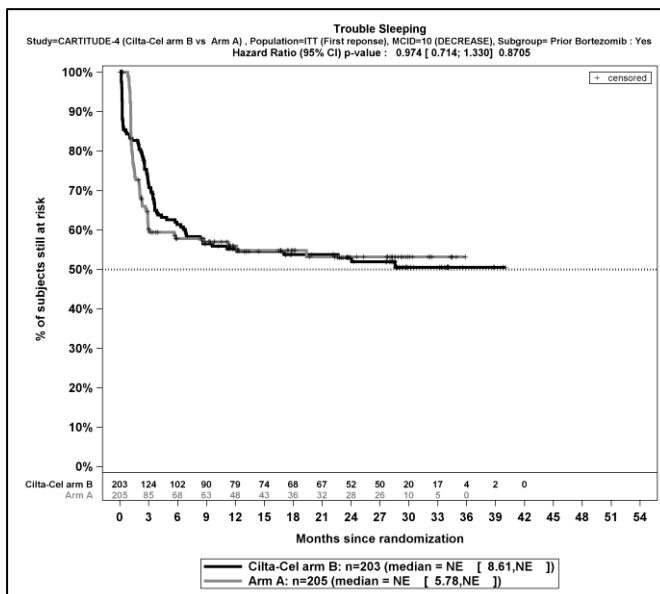
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *PVd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



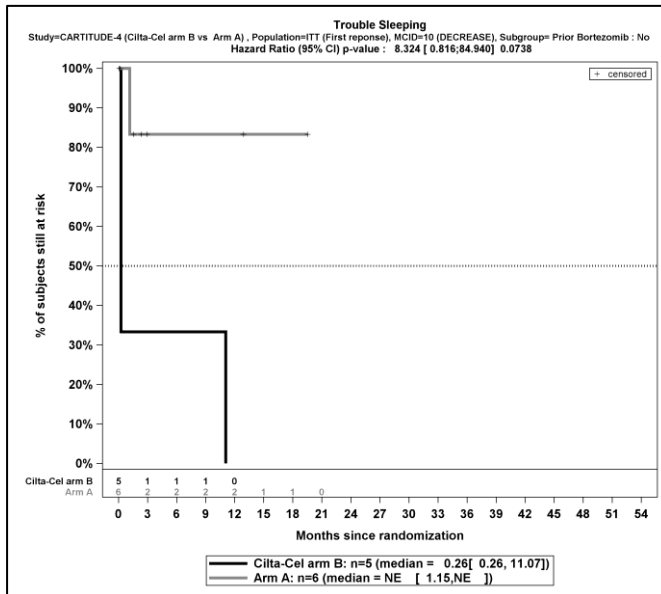
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *DPd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



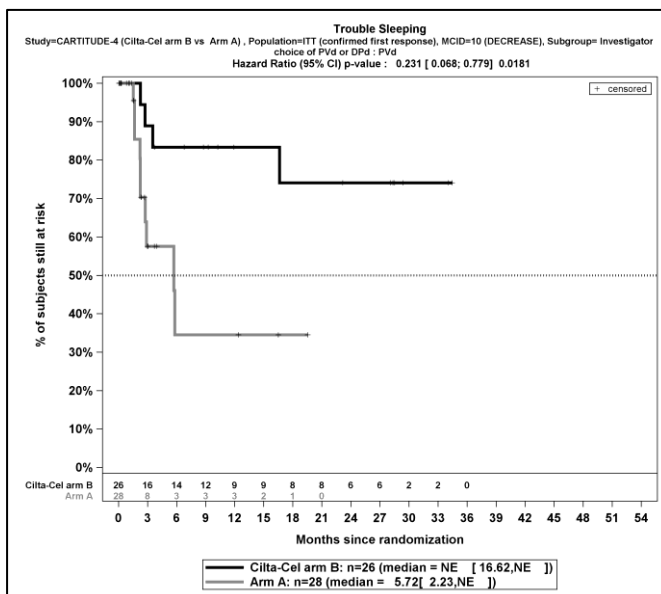
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit Bortezomib*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



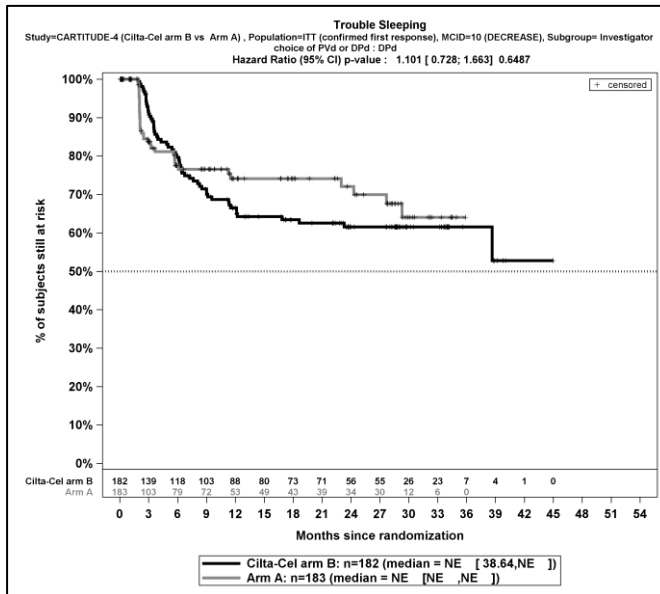
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Kategorie Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie Pvd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *DPd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Insomnie) - Verschlechterung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

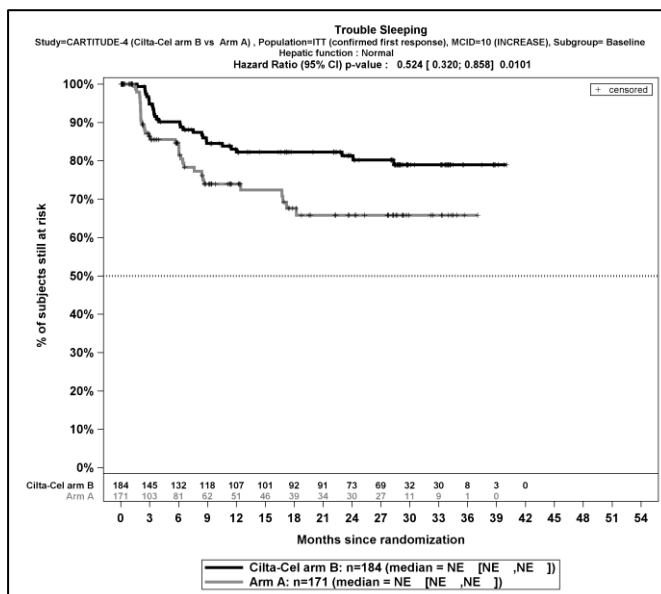
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: $p=0,0090$								
Normal	29/184 (15,8%)	NA [NA; NA]	36/171 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,41; 1,21] p=0,1983	0,75 [0,48; 1,17] p=0,1998	-5,30% [-13,40%; 2,80%] p=0,1985	0,52 [0,32; 0,86] p=0,0101
Beeinträchtigt	7/24 (29,2%)	NA [3,52; NA]	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]	16,06 [1,83; 140,84] p=0,0019	11,67 [1,53; 89,12] p=0,0179	26,70% [7,80%; 45,50%] p=0,0055	8,69 [1,07; 70,72] p=0,0434
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: $p=0,0420$								
Ja	19/103 (18,4%)	NA [NA; NA]	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,94; 5,11] p=0,0666	1,97 [0,94; 4,13] p=0,0741	9,10% [-0,40%; 18,60%] p=0,0611	1,36 [0,61; 3,01] p=0,4547
Nein	17/105 (16,2%)	NA [NA; NA]	28/115 (24,3%)	NA [18,23; NA]	0,60 [0,31; 1,18] p=0,1350	0,67 [0,39; 1,14] p=0,1397	-8,20% [-18,70%; 2,40%] p=0,1294	0,48 [0,26; 0,88] p=0,0171
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p>								

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

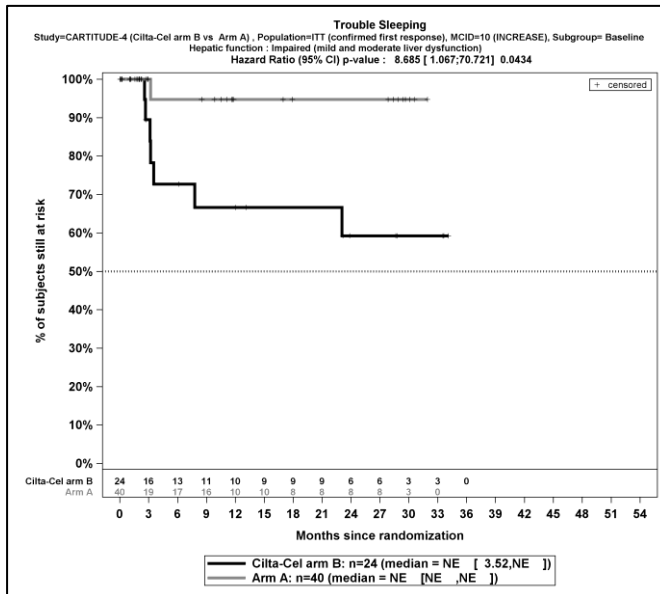
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0090. In der Kategorie *Normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,52 [0,32; 0,86]; p=0,0101). In der Kategorie *Beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=8,69 [1,07; 70,72]; p=0,0434). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI und IMiD* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0420. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,36 [0,61; 3,01]; p=0,4547). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,26; 0,88]; p=0,0171). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



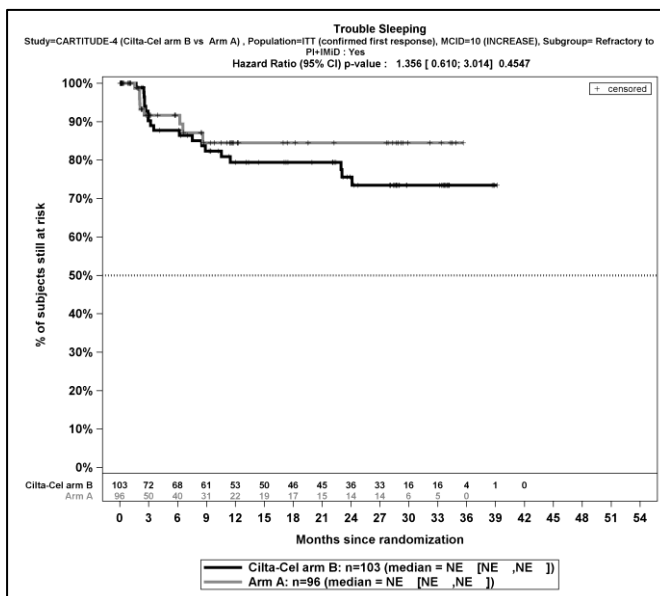
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10*, Subgruppe: *Leberfunktion*, Kategorie *Normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



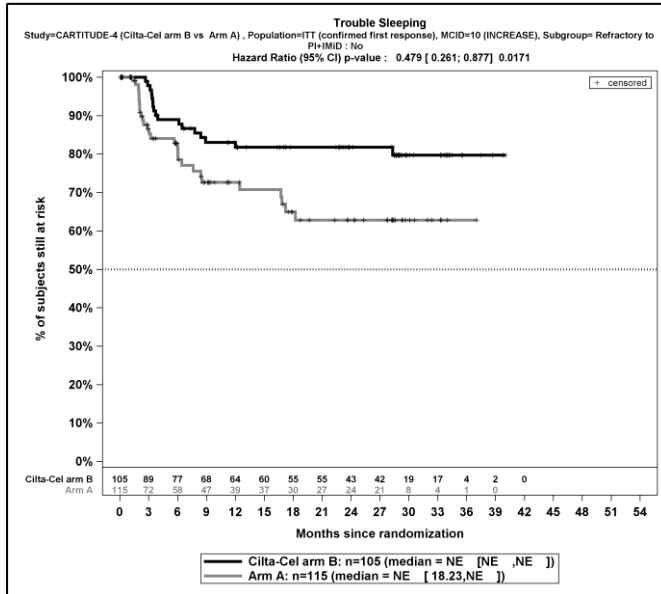
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10*, Subgruppe: *Leberfunktion*, Kategorie *Beeinträchtigt*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber PI und IMiD*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber PI und IMiD*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

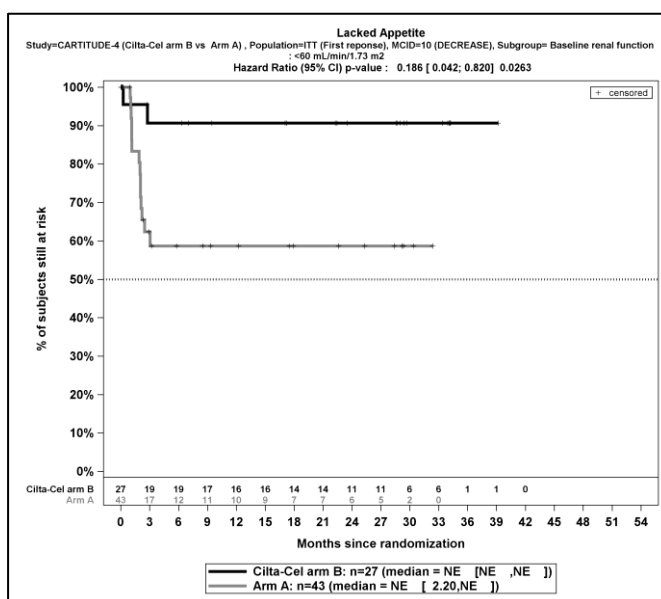
Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Appetitlosigkeit) - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: $p=0,0174$								
<60 mL/min/1.73 m ²	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	14/43 (32,6%)	NA [2,20; NA]	0,17 [0,03; 0,80] p=0,0154	0,23 [0,06; 0,92] p=0,0384	-25,20% [-42,30%; -8,00%] p=0,0040	0,19 [0,04; 0,82] p=0,0263
\geq 60 mL/min/1.73 m ²	39/181 (21,5%)	NA [NA; NA]	30/168 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,74; 2,15] p=0,3878	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3888	3,70% [-4,60%; 12,00%] p=0,3854	1,10 [0,68; 1,78] p=0,6878
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: $p=0,0230$								
<60 mL/min/1.73 m ²	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	11/43 (25,6%)	NA [3,38; NA]	0,11 [0,01; 0,92] p=0,0189	0,14 [0,02; 1,06] p=0,0570	-21,90% [-36,70%; -7,00%] p=0,0039	0,09 [0,01; 0,68] p=0,0196
\geq 60 mL/min/1.73 m ²	30/181 (16,6%)	NA [NA; NA]	21/168 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,76; 2,54] p=0,2823	1,33 [0,79; 2,22] p=0,2844	4,10% [-3,30%; 11,40%] p=0,2787	1,02 [0,58; 1,79] p=0,9341

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

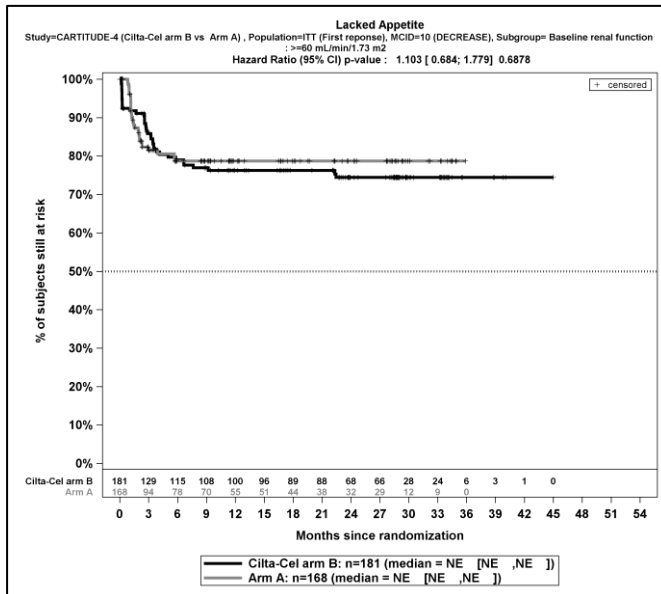
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0174. In der Kategorie <60 mL/min/1.73 m² zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,19 [0,04; 0,82]; p=0,0263). In der Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m² zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,68; 1,78]; p=0,6878). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0230. In der Kategorie <60 mL/min/1.73 m² zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,09 [0,01; 0,68]; p=0,0196). In der Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m² zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,58; 1,79]; p=0,9341). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



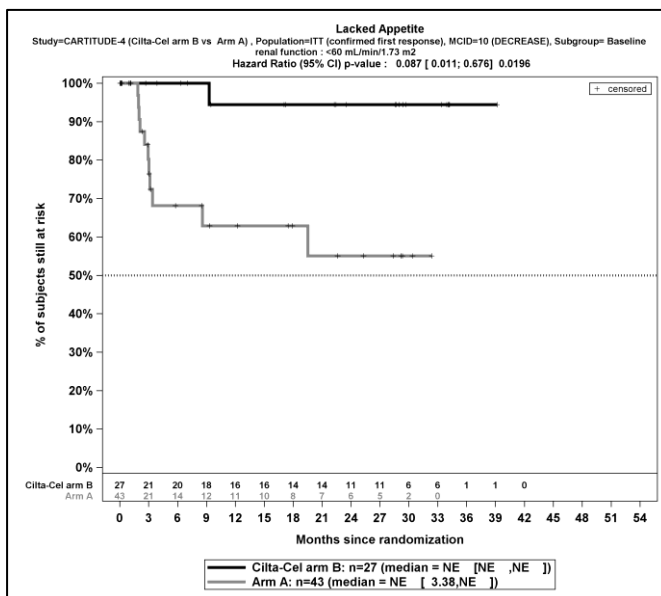
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Nierenfunktion*, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



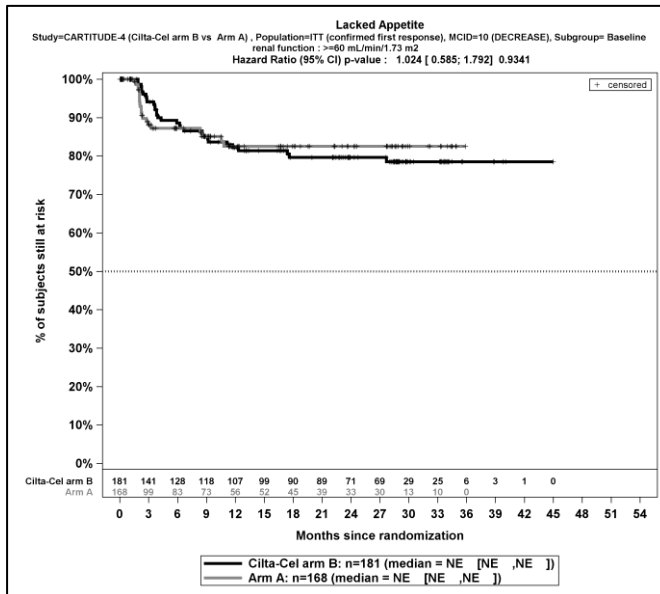
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie < 60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*

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

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Appetitlosigkeit) - Verschlechterung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: $p=0,0025$								
Ja	11/44 (25,0%)	NA [11,11; NA]	16/35 (45,7%)	5,68 [1,28; 17,22]	0,40 [0,15; 1,03] $p=0,0554$	0,55 [0,29; 1,02] $p=0,0589$	-20,70% [-41,60%; 0,20%] $p=0,0519$	0,31 [0,14; 0,70] $p=0,0044$
Nein	58/164 (35,4%)	39,92 [28,68; NA]	45/176 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,59 [1,00; 2,54] $p=0,0498$	1,38 [1,00; 1,92] $p=0,0512$	9,80% [0,00%; 19,50%] $p=0,0489$	1,12 [0,76; 1,65] $p=0,5808$
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: $p=0,0202$								
Hochrisiko	40/123 (32,5%)	39,92 [25,07; 39,92]	42/132 (31,8%)	NA [9,43; NA]	1,03 [0,61; 1,75] $p=0,9047$	1,02 [0,71; 1,46] $p=0,9045$	0,70% [-10,80%; 12,20%] $p=0,9045$	0,67 [0,43; 1,04] $p=0,0726$
Standardrisiko	25/69 (36,2%)	NA [9,43; NA]	16/70 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,91; 4,03] $p=0,0850$	1,58 [0,93; 2,70] $p=0,0898$	13,40% [-1,60%; 28,40%] $p=0,0808$	1,68 [0,90; 3,14] $p=0,1067$
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: $p=0,0083$								
0	42/114 (36,8%)	34,00 [25,07; NA]	28/121 (23,1%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,10; 3,42] $p=0,0220$	1,59 [1,06; 2,38] $p=0,0241$	13,70% [2,10%; 25,30%] $p=0,0208$	1,34 [0,83; 2,16] $p=0,2342$
≥ 1	27/94 (28,7%)	39,92 [17,41; NA]	33/90 (36,7%)	23,03 [3,38; NA]	0,70 [0,38; 1,29] $p=0,2519$	0,78 [0,52; 1,19] $p=0,2528$	-7,90% [-21,50%; 5,60%] $p=0,2495$	0,53 [0,32; 0,90] $p=0,0173$

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0479								
Europa	15/128 (11,7%)	NA [NA; NA]	6/129 (4,7%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,02; 7,25] p=0,0390	2,52 [1,01; 6,29] p=0,0477	7,10% [0,40%; 13,70%] p=0,0373	1,89 [0,73; 4,88] p=0,1897
Nordamerika	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,24; 9,97] p=0,6440	1,50 [0,27; 8,38] p=0,6442	3,10% [-10,00%; 16,30%] p=0,6408	0,84 [0,14; 5,07] p=0,8502
Andere	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,09; 1,41] p=0,1283	0,39 [0,11; 1,39] p=0,1457	-9,80% [-22,00%; 2,50%] p=0,1189	0,26 [0,07; 0,98] p=0,0466

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.

Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.

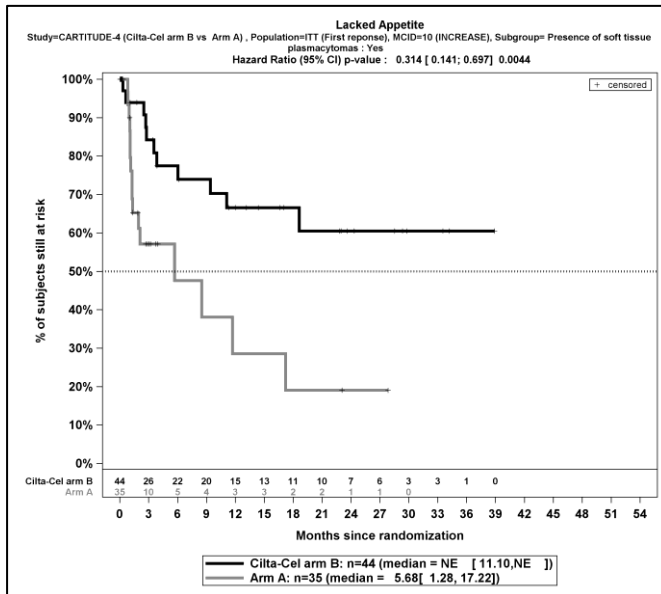
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Extramedulläres Plasmazytom* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0025. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,14; 0,70]; p=0,0044). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,76; 1,65]; p=0,5808). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0202. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,43; 1,04]; p=0,0726). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,68 [0,90; 3,14]; p=0,1067). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

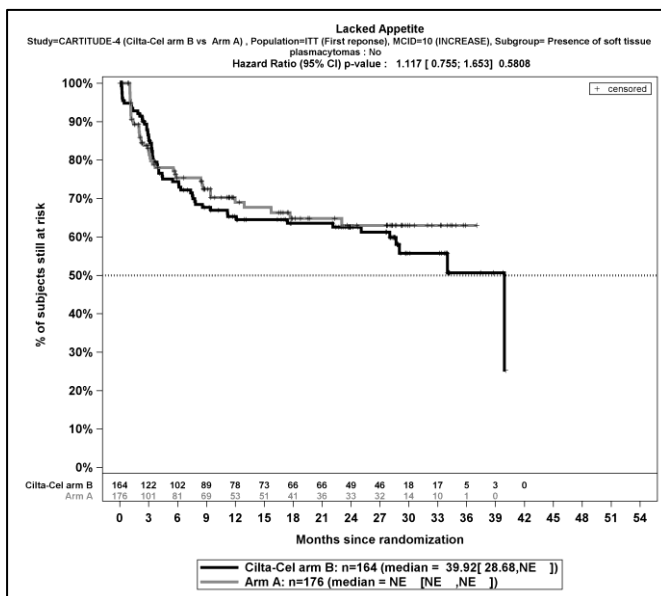
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0083. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,34 [0,83; 2,16]; p=0,2342). In der Kategorie *≥ 1* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,53 [0,32; 0,90]; p=0,0173). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0479. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,89 [0,73; 4,88]; p=0,1897). In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,14; 5,07]; p=0,8502). In der Kategorie *Andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,26 [0,07; 0,98]; p=0,0466). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



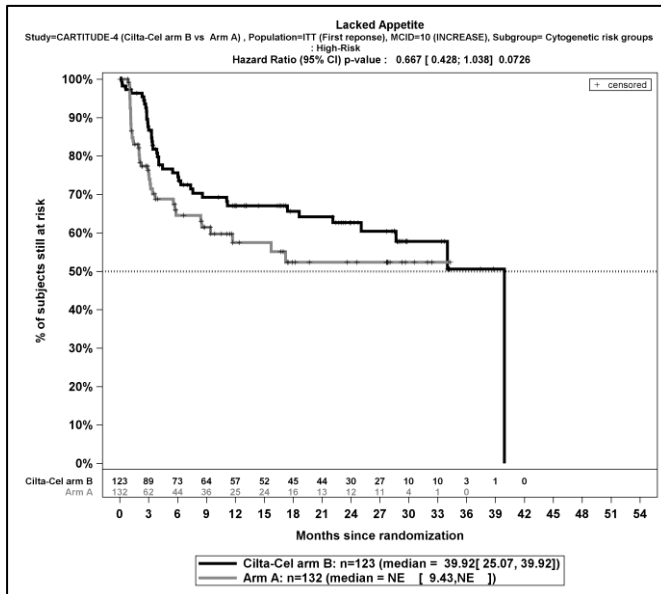
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



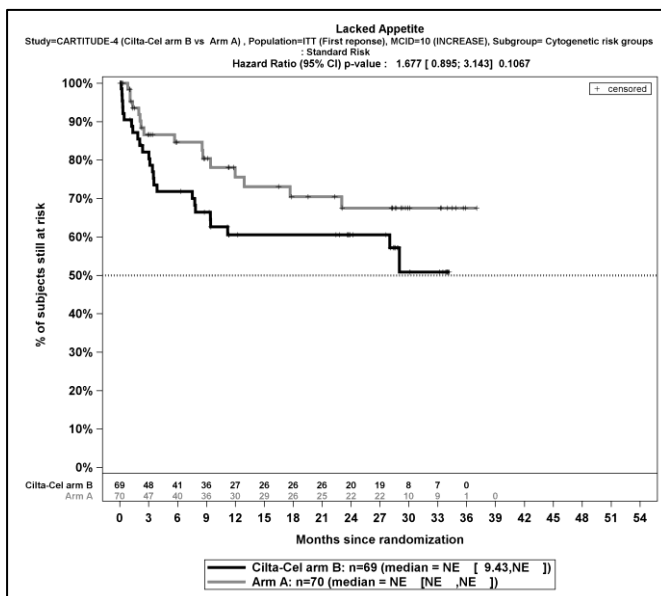
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



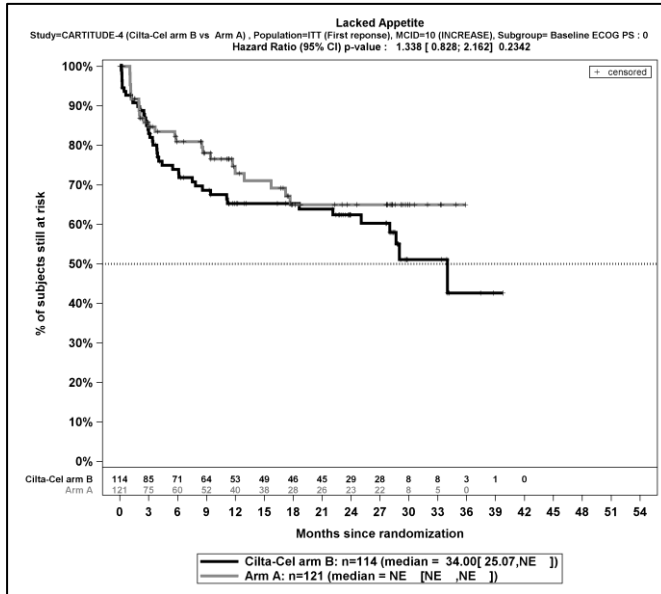
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Kategorie Hochrisiko, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



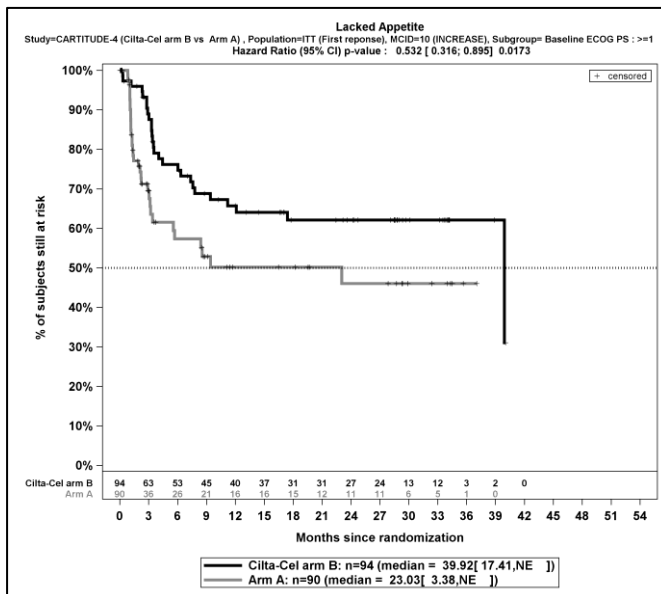
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Kategorie Standardrisiko, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



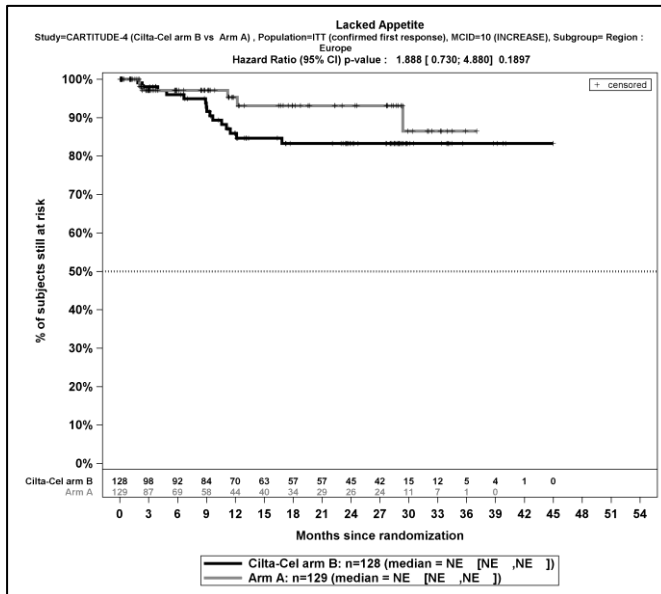
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 0, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



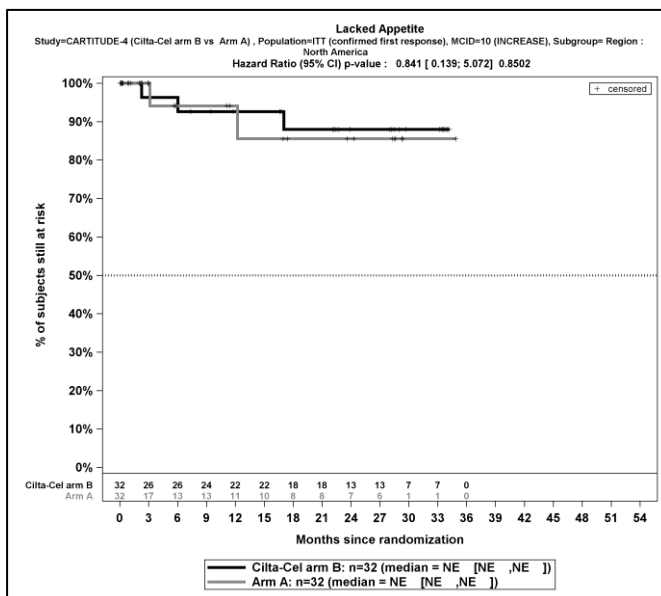
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Kategorie 1, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



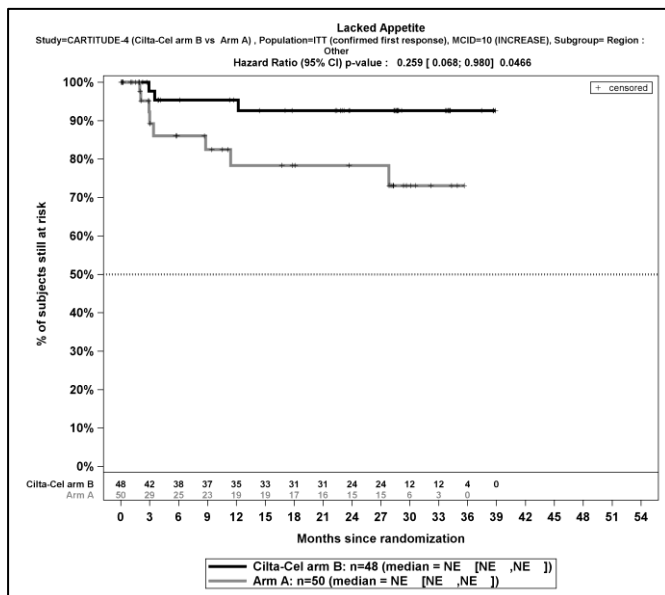
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Europa, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Nordamerika, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Region, Kategorie Andere, ITT-Population*, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Obstipation) - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Interaktion: $p=0,0066$								
1	22/68 (32,4%)	NA [NA; NA]	10/68 (14,7%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,20; 6,44] $p=0,0157$	2,20 [1,13; 4,29] $p=0,0206$	17,60% [3,70%; 31,60%] $p=0,0131$	2,36 [1,12; 4,99] $p=0,0245$
2 oder 3	26/140 (18,6%)	NA [NA; NA]	33/143 (23,1%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,43; 1,35] $p=0,3517$	0,81 [0,51; 1,27] $p=0,3527$	-4,50% [-13,90%; 4,90%] $p=0,3497$	0,70 [0,41; 1,17] $p=0,1718$
Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: $p=0,0217$								
<60 mL/min/1.73 m ²	5/27 (18,5%)	NA [NA; NA]	15/43 (34,9%)	NA [1,31; NA]	0,42 [0,13; 1,35] $p=0,1430$	0,53 [0,22; 1,29] $p=0,1633$	-16,40% [-36,80%; 4,10%] $p=0,1165$	0,39 [0,14; 1,08] $p=0,0697$
\geq 60 mL/min/1.73 m ²	43/181 (23,8%)	NA [NA; NA]	28/168 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,92; 2,65] $p=0,1007$	1,43 [0,93; 2,19] $p=0,1038$	7,10% [-1,30%; 15,50%] $p=0,0972$	1,38 [0,85; 2,22] $p=0,1880$
Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktaritat gegenuber PI + IMiD, Interaktion: $p=0,0352$								
Ja	20/103 (19,4%)	NA [NA; NA]	24/96 (25,0%)	NA [16,92; NA]	0,72 [0,37; 1,42] $p=0,3442$	0,78 [0,46; 1,31] $p=0,3448$	-5,60% [-17,10%; 6,00%] $p=0,3434$	0,65 [0,36; 1,18] $p=0,1596$
Nein	28/105 (26,7%)	NA [NA; NA]	19/115 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,95; 3,54] $p=0,0673$	1,61 [0,96; 2,71] $p=0,0706$	10,10% [-0,70%; 21,00%] $p=0,0667$	1,61 [0,90; 2,90] $p=0,1084$

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Interaktion: p=0,0061								
1	17/68 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	4,20 [1,45; 12,16] p=0,0054	3,40 [1,33; 8,69] p=0,0106	17,60% [5,60%; 29,70%] p=0,0040	3,25 [1,20; 8,82] p=0,0204
2 oder 3	21/140 (15,0%)	NA [NA; NA]	23/143 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,48; 1,75] p=0,8017	0,93 [0,54; 1,61] p=0,8014	-1,10% [-9,50%; 7,40%] p=0,8013	0,63 [0,35; 1,15] p=0,1299
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0072								
<60 mL/min/1.73 m ²	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	12/43 (27,9%)	NA [6,67; NA]	0,32 [0,08; 1,27] p=0,0979	0,40 [0,12; 1,28] p=0,1229	-16,80% [-34,70%; 1,10%] p=0,0658	0,25 [0,07; 0,90] p=0,0334
≥60 mL/min/1.73 m ²	35/181 (19,3%)	NA [NA; NA]	16/168 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,21; 4,29] p=0,0096	2,03 [1,17; 3,53] p=0,0121	9,80% [2,50%; 17,10%] p=0,0081	1,63 [0,90; 2,94] p=0,1083

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

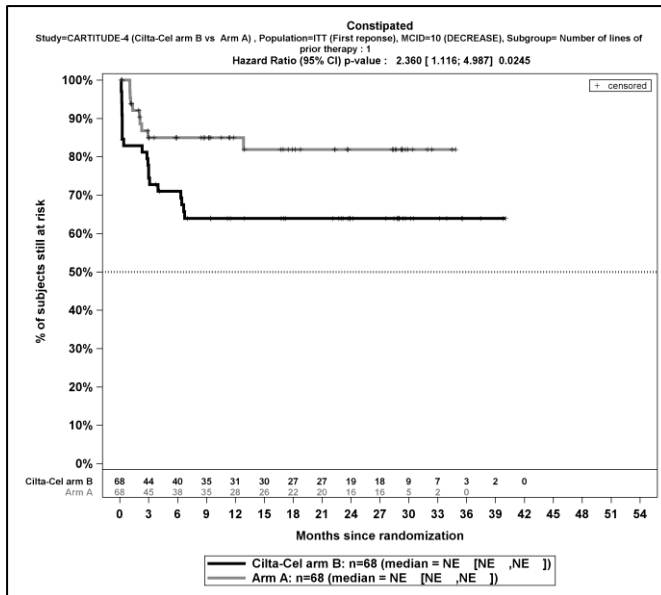
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl der vorangegangenen Therapielinien* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0066. In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,36 [1,12; 4,99]; p=0,0245). In der Kategorie *2 oder 3* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,41; 1,17]; p=0,1718). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0217. In der Kategorie *<60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,39 [0,14; 1,08]; p=0,0697). In der Kategorie *\geq 60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,38 [0,85; 2,22]; p=0,1880). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktärität gegenüber PI + IMiD* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0352. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,36; 1,18]; p=0,1596). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,61 [0,90; 2,90]; p=0,1084). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

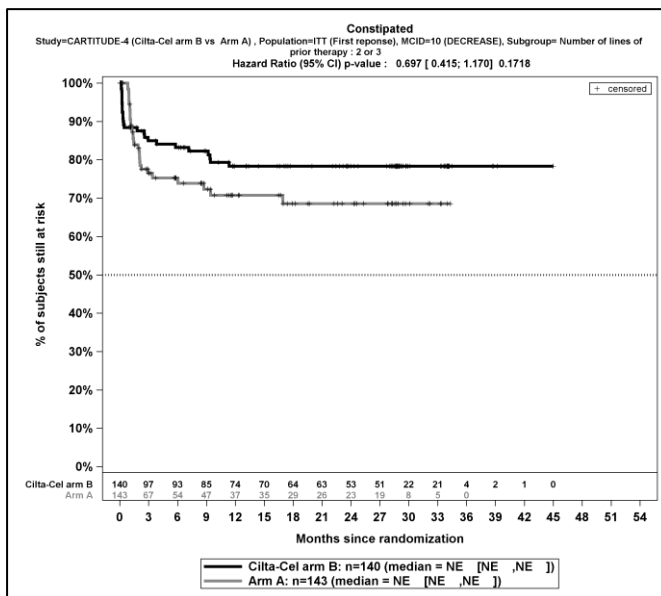
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl der vorangegangenen Therapielinien* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0061. In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,25 [1,20; 8,82]; p=0,0204). In der Kategorie *2 oder 3* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,35; 1,15]; p=0,1299). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0072. In der Kategorie *<60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,25 [0,07; 0,90]; p=0,0334). In der Kategorie *\geq 60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,63 [0,90; 2,94]; p=0,1083). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



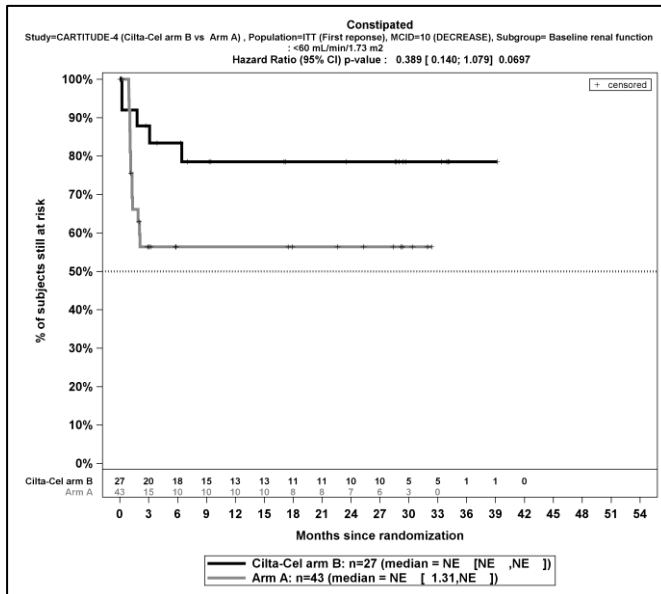
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 1*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



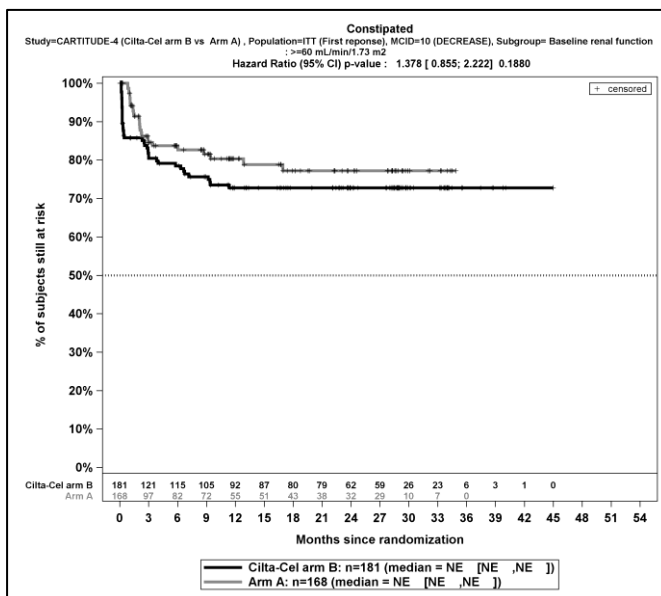
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 2 oder 3*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



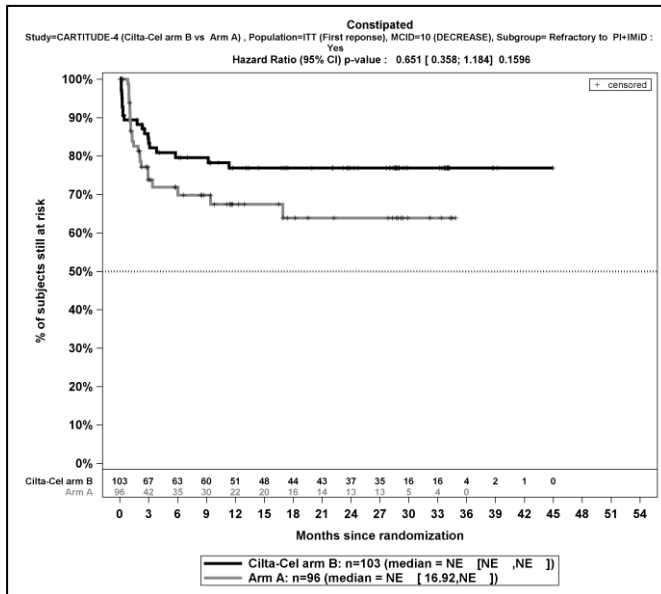
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



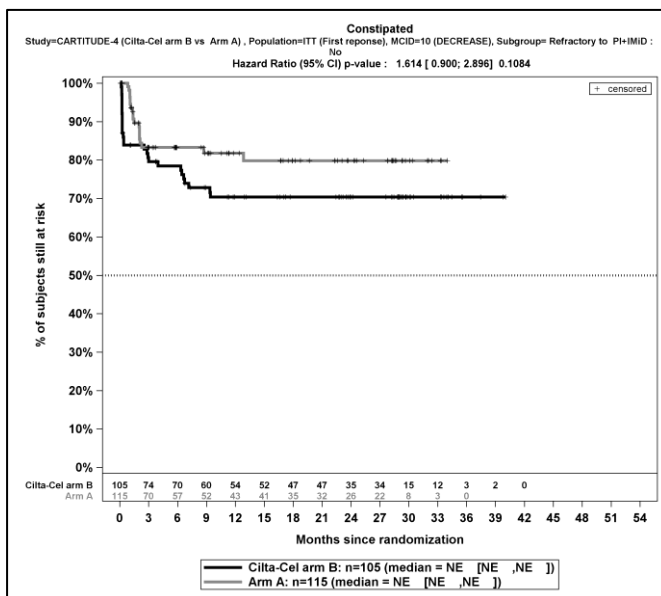
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



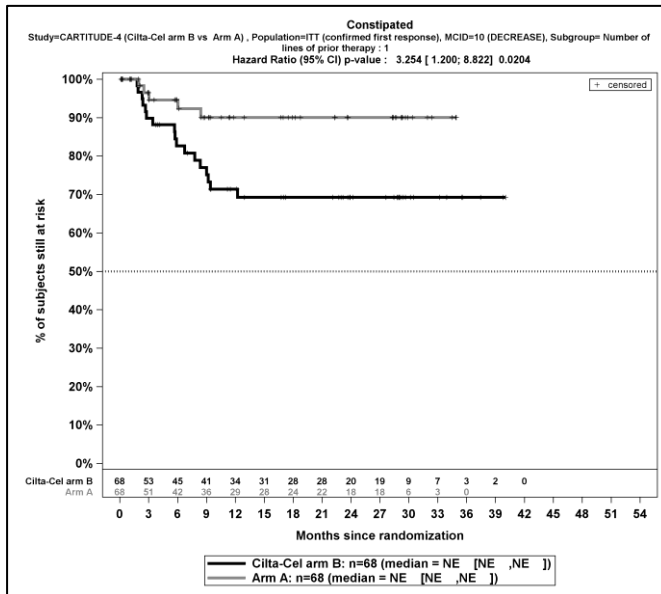
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktärität gegenüber PI + IMiD, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



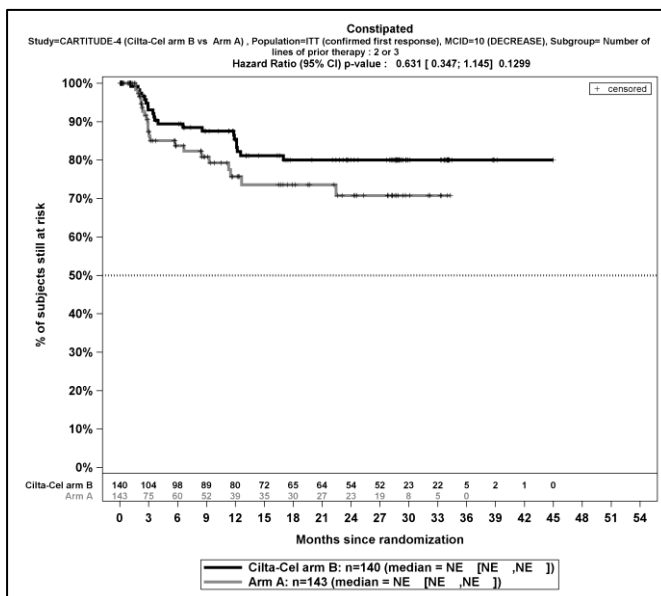
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktärität gegenüber PI + IMiD, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



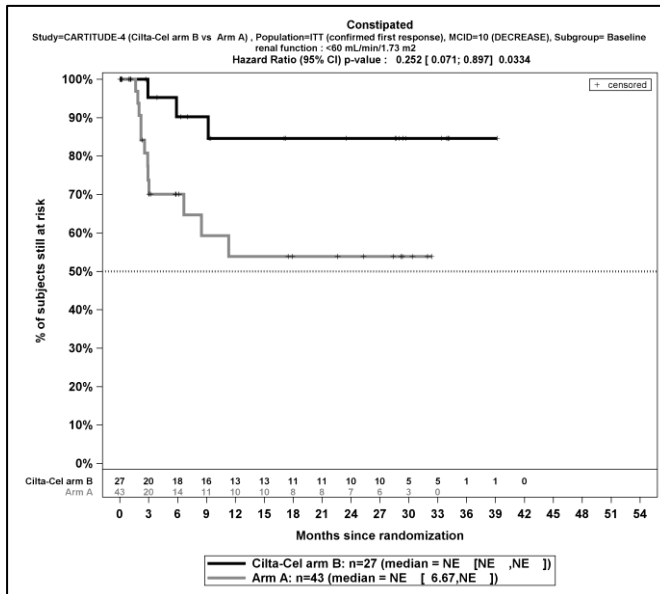
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 1, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



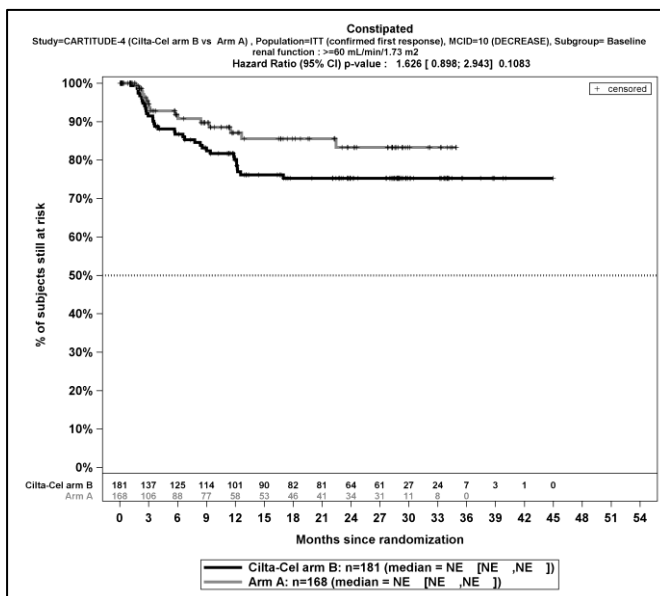
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 2 oder 3, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

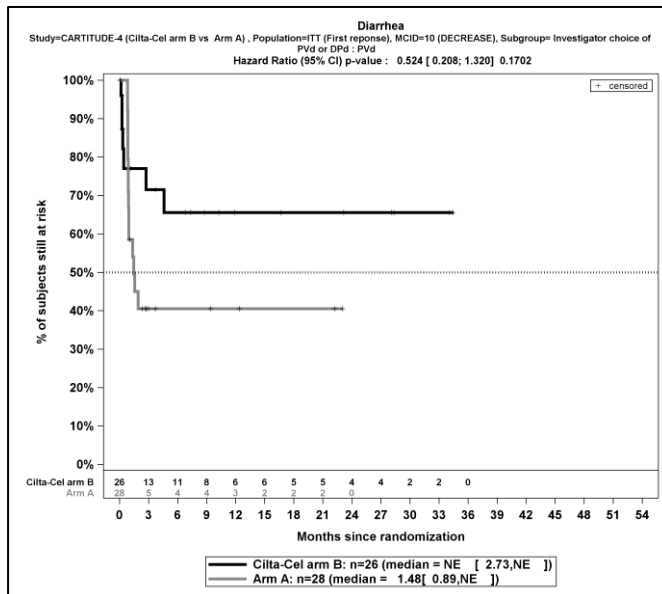
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*

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

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Diarrhoe) - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

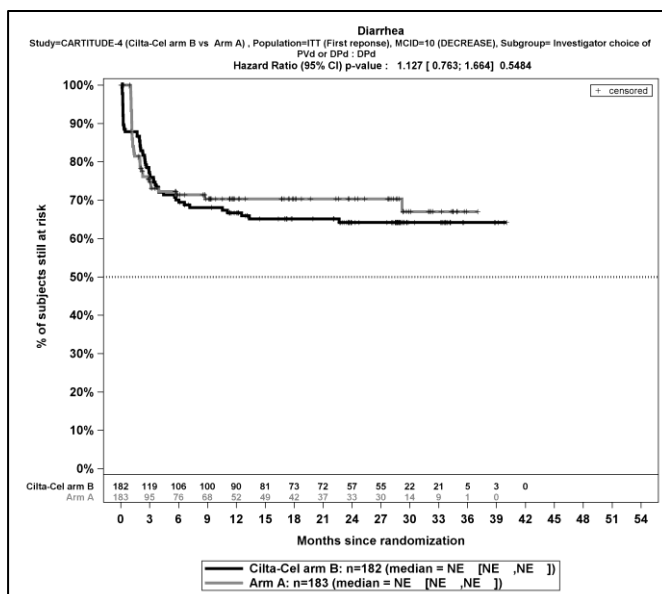
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0350$								
PVd	7/26 (26,9%)	NA [2,73; NA]	14/28 (50,0%)	1,48 [0,89; NA]	0,37 [0,12; 1,15] $p=0,0851$	0,54 [0,26; 1,12] $p=0,0982$	-23,10% [-48,20%; 2,10%] $p=0,0724$	0,52 [0,21; 1,32] $p=0,1702$
DPd	57/182 (31,3%)	NA [NA; NA]	46/183 (25,1%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,86; 2,15] $p=0,1901$	1,25 [0,90; 1,73] $p=0,1914$	6,20% [-3,00%; 15,40%] $p=0,1885$	1,13 [0,76; 1,66] $p=0,5484$
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein $HR > 1$ zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0350. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,52 [0,21; 1,32]; p=0,1702). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,76; 1,66]; p=0,5484). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *PVd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

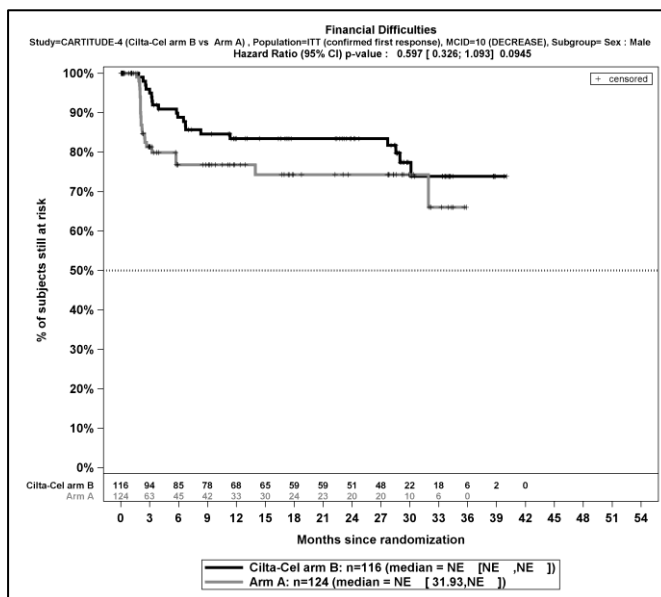
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *DPd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Finanzielle Schwierigkeiten) - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

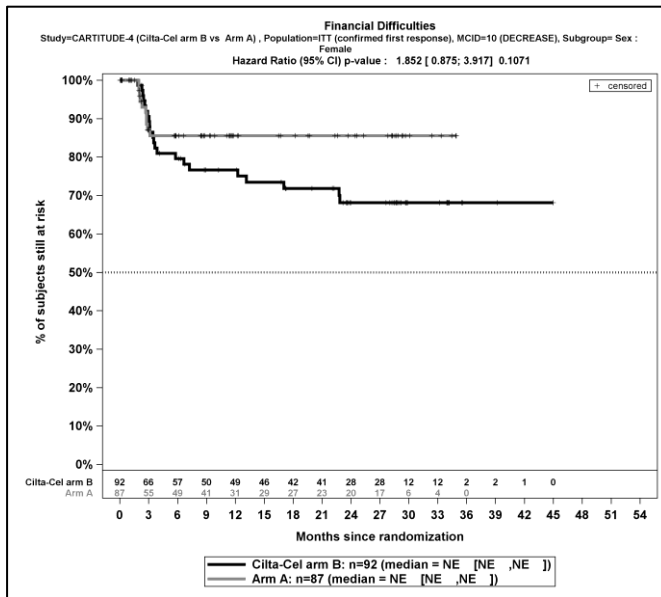
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: $p=0,0199$								
Männlich	20/116 (17,2%)	NA [NA; NA]	23/124 (18,5%)	NA [31,93; NA]	0,92 [0,47; 1,77] $p=0,7923$	0,93 [0,54; 1,60] $p=0,7920$	-1,30% [-11,00%; 8,40%] $p=0,7917$	0,60 [0,33; 1,09] $p=0,0945$
Weiblich	22/92 (23,9%)	NA [NA; NA]	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,07; 5,46] $p=0,0307$	2,08 [1,05; 4,14] $p=0,0368$	12,40% [1,40%; 23,40%] $p=0,0268$	1,85 [0,88; 3,92] $p=0,1071$
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein $HR > 1$ zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0199. In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,33; 1,09]; p=0,0945). In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,85 [0,88; 3,92]; p=0,1071). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *Männlich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Kategorie Weiblich, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*

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

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Finanzielle Schwierigkeiten) - Verschlechterung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

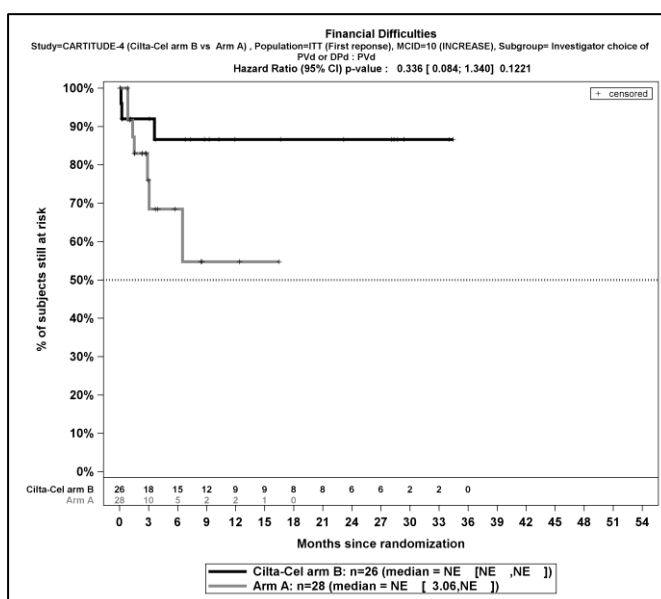
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0319$								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	7/28 (25,0%)	NA [3,06; NA]	0,39 [0,09; 1,71] $p=0,2075$	0,46 [0,13; 1,60] $p=0,2227$	-13,50% [-33,70%; 6,70%] $p=0,1915$	0,34 [0,08; 1,34] $p=0,1221$
DPd	51/182 (28,0%)	NA [NA; NA]	31/183 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,15; 3,16] $p=0,0113$	1,65 [1,11; 2,46] $p=0,0128$	11,10% [2,60%; 19,60%] $p=0,0105$	1,53 [0,98; 2,39] $p=0,0630$
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,0215$								
Ja	10/50 (20,0%)	NA [28,25; NA]	12/46 (26,1%)	NA [3,06; NA]	0,71 [0,27; 1,84] $p=0,4807$	0,77 [0,37; 1,60] $p=0,4801$	-6,10% [-22,90%; 10,80%] $p=0,4789$	0,52 [0,22; 1,24] $p=0,1387$
Nein	44/158 (27,8%)	NA [NA; NA]	26/165 (15,8%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,20; 3,56] $p=0,0085$	1,77 [1,15; 2,73] $p=0,0099$	12,10% [3,20%; 21,00%] $p=0,0080$	1,66 [1,02; 2,70] $p=0,0408$

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0247								
Ja	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	5/46 (10,9%)	NA [16,72; NA]	0,52 [0,12; 2,33] p=0,3910	0,55 [0,14; 2,18] p=0,3967	-4,90% [-16,00%; 6,30%] p=0,3918	0,34 [0,08; 1,49] p=0,1509
Nein	27/158 (17,1%)	NA [NA; NA]	11/165 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,38; 6,04] p=0,0037	2,56 [1,32; 4,99] p=0,0056	10,40% [3,40%; 17,40%] p=0,0035	1,98 [0,98; 4,00] p=0,0563
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0319. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,08; 1,34]; p=0,1221). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,53 [0,98; 2,39]; p=0,0630). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

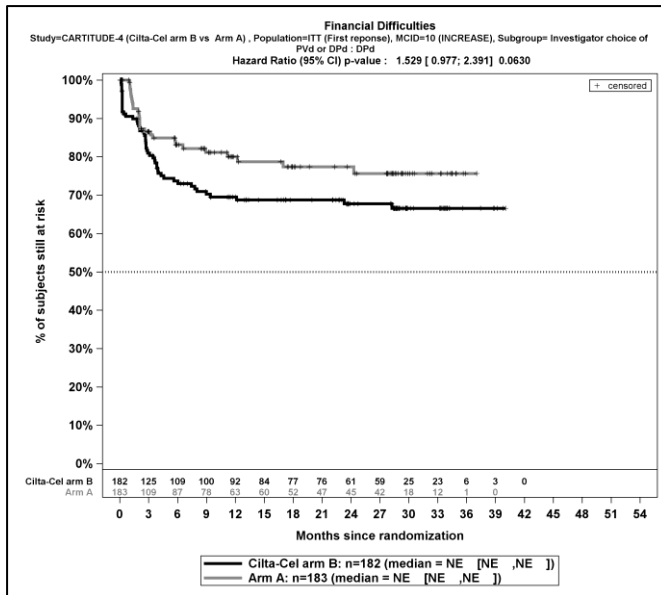
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0215. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,52 [0,22; 1,24]; p=0,1387). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,66 [1,02; 2,70]; p=0,0408). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0247. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,08; 1,49]; p=0,1509). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,98 [0,98; 4,00]; p=0,0563). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



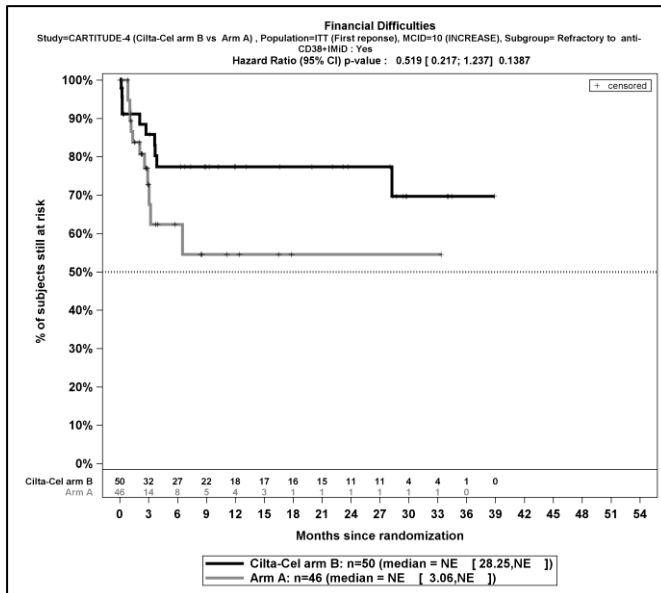
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *PVd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



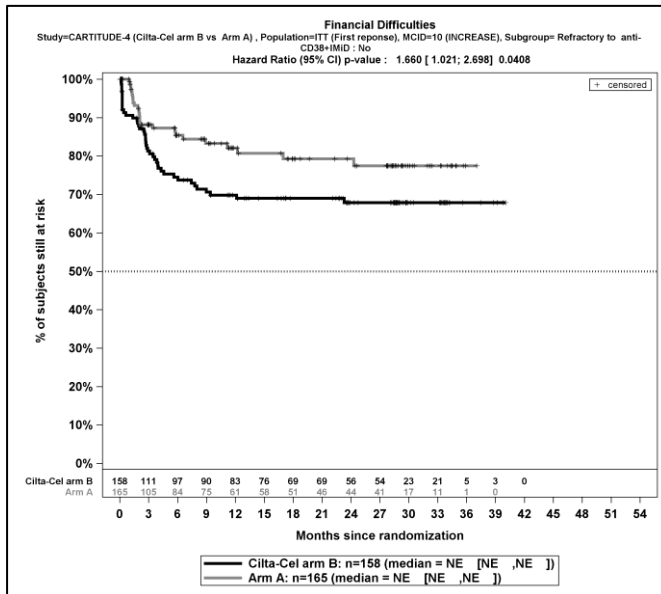
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *DPd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



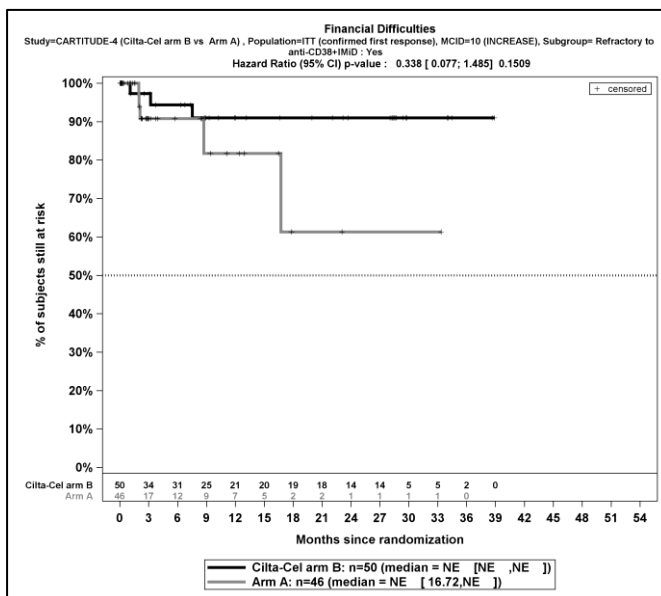
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



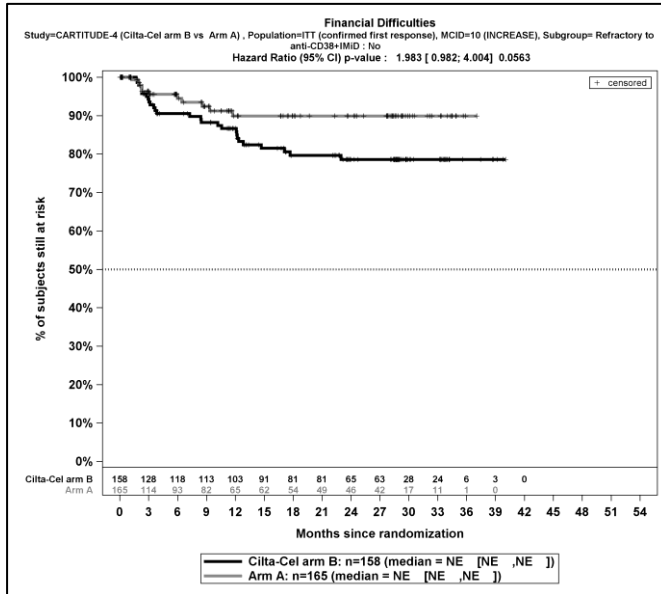
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*

4.3.1.3.2.1.2.4 Morbidität – MySim-Q Total Symptom Score – Responderanalysen

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

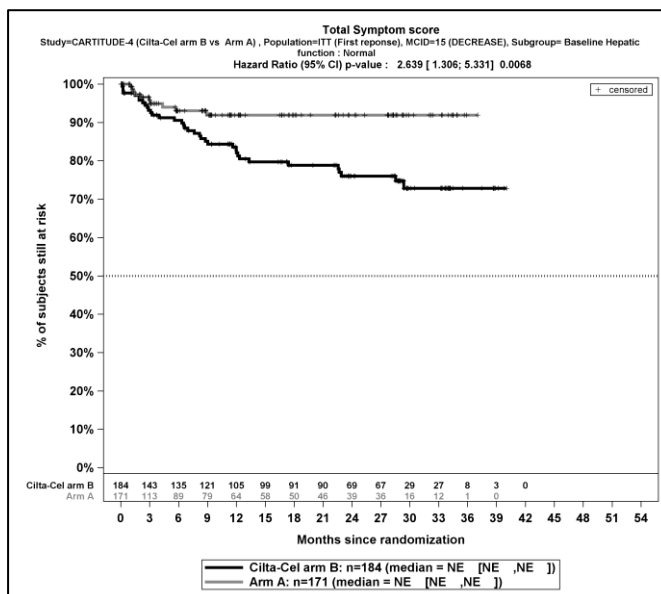
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: $p=0,0192$								
Normal	36/184 (19,6%)	NA [NA; NA]	10/171 (5,8%)	NA [NA; NA]	3,92 [1,88; 8,17] $p=0,0001$	3,35 [1,71; 6,53] $p=0,0004$	13,70% [7,00%; 20,40%] $p < 0,0001$	2,64 [1,31; 5,33] $p=0,0068$
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [3,45; NA]	9/40 (22,5%)	NA [5,78; NA]	0,91 [0,26; 3,11] $p=0,8769$	0,93 [0,35; 2,44] $p=0,8763$	-1,70% [-22,40%; 19,10%] $p=0,8750$	0,63 [0,21; 1,89] $p=0,4065$
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: $p=0,0466$								
IgG	14/100 (14,0%)	NA [33,97; NA]	1/98 (1,0%)	NA [NA; NA]	15,79 [2,03; 122,59] $p=0,0006$	13,72 [1,84; 102,35] $p=0,0106$	13,00% [5,90%; 20,10%] $p=0,0003$	8,86 [1,16; 67,55] $p=0,0354$
Nicht-IgG	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,12; 4,86] $p=0,7718$	0,77 [0,14; 4,34] $p=0,7710$	-1,90% [-14,40%; 10,60%] $p=0,7680$	0,73 [0,12; 4,38] $p=0,7302$
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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</p>								

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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>Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

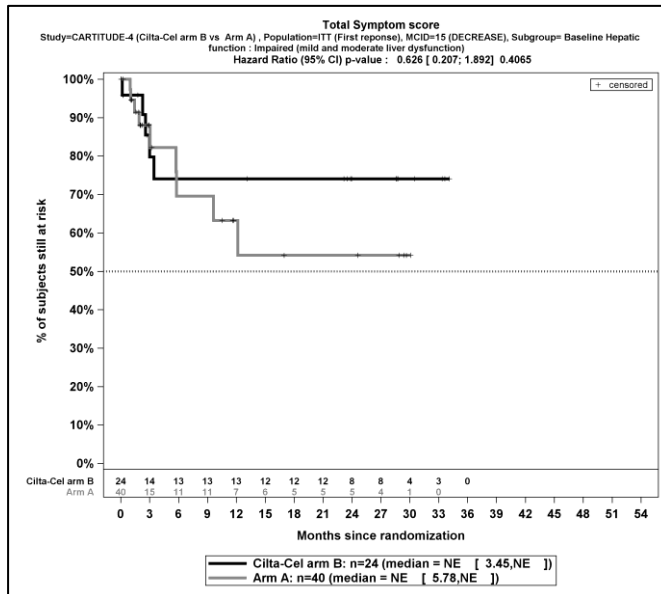
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0192. In der Kategorie *Normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,64 [1,31; 5,33]; p=0,0068). In der Kategorie *Beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,21; 1,89]; p=0,4065). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0466. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=8,86 [1,16; 67,55]; p=0,0354). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,73 [0,12; 4,38]; p=0,7302). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



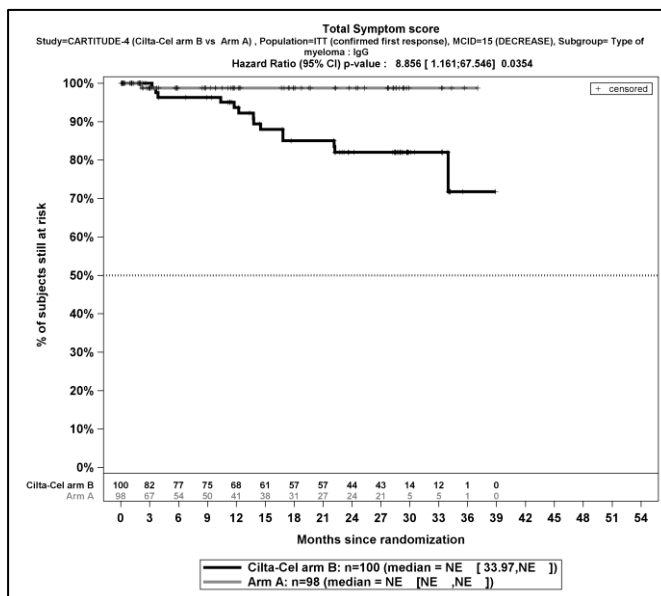
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Leberfunktion*, Kategorie *Normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



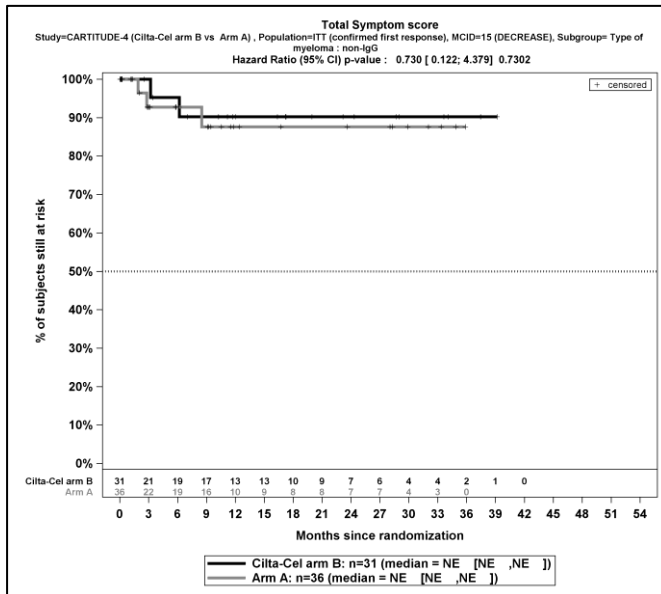
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Leberfunktion*, Kategorie *Beeinträchtigt*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Myelomtyp, Kategorie Nicht-IgG*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

4.3.1.3.2.1.2.5 Morbidität – PGIS – Responderanalysen

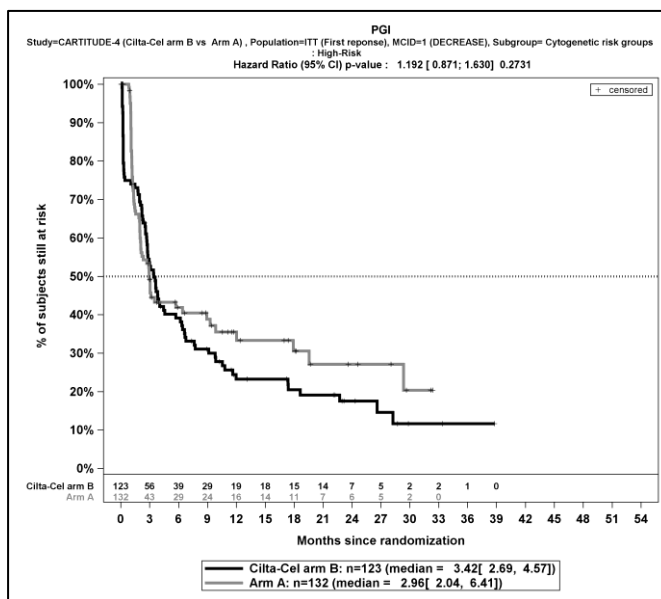
Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *PGIS - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1								
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: $p=0,0357$								
Hochrisiko	88/123 (71,5%)	3,42 [2,69; 4,57]	72/132 (54,5%)	2,96 [2,04; 6,41]	2,10 [1,25; 3,53] $p=0,0051$	1,31 [1,08; 1,59] $p=0,0055$	17,00% [5,30%; 28,60%] $p=0,0042$	1,19 [0,87; 1,63] $p=0,2731$
Standardrisiko	54/69 (78,3%)	2,89 [2,04; 3,15]	37/70 (52,9%)	5,72 [2,30; 23,39]	3,21 [1,53; 6,73] $p=0,0017$	1,48 [1,15; 1,91] $p=0,0024$	25,40% [10,20%; 40,60%] $p=0,0011$	2,09 [1,36; 3,20] $p=0,0007$
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1								
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: $p=0,0092$								
Hochrisiko	73/123 (59,3%)	9,17 [8,08; 12,35]	48/132 (36,4%)	11,30 [5,82; NA]	2,56 [1,54; 4,23] $p=0,0002$	1,63 [1,25; 2,14] $p=0,0004$	23,00% [11,00%; 34,90%] $p=0,0002$	1,10 [0,76; 1,59] $p=0,6010$
Standardrisiko	47/69 (68,1%)	6,83 [5,78; 9,27]	20/70 (28,6%)	NA [10,81; NA]	5,34 [2,59; 11,03] $p < 0,0001$	2,38 [1,59; 3,57] $p < 0,0001$	39,50% [24,30%; 54,80%] $p < 0,0001$	2,52 [1,48; 4,28] $p=0,0007$

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

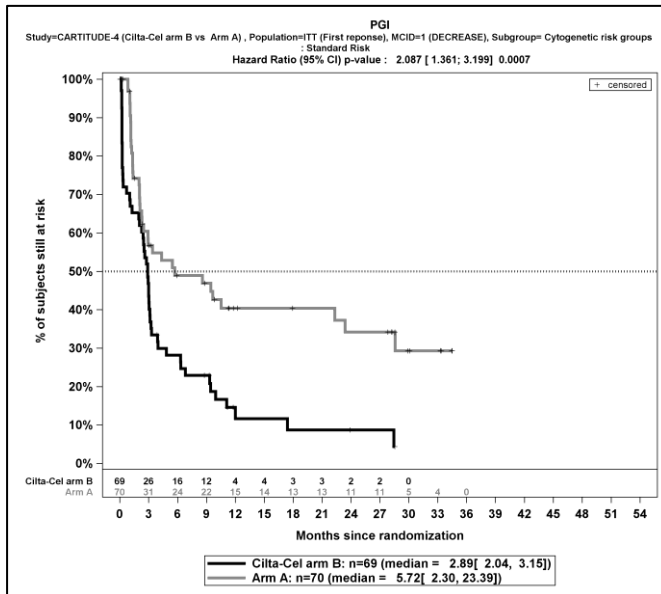
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0357. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,87; 1,63]; p=0,2731). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,09 [1,36; 3,20]; p=0,0007). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0092. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,76; 1,59]; p=0,6010). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,52 [1,48; 4,28]; p=0,0007). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



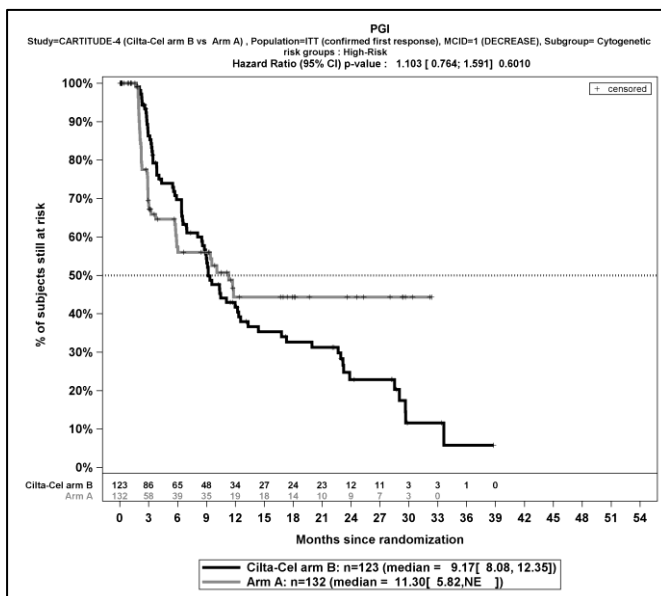
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



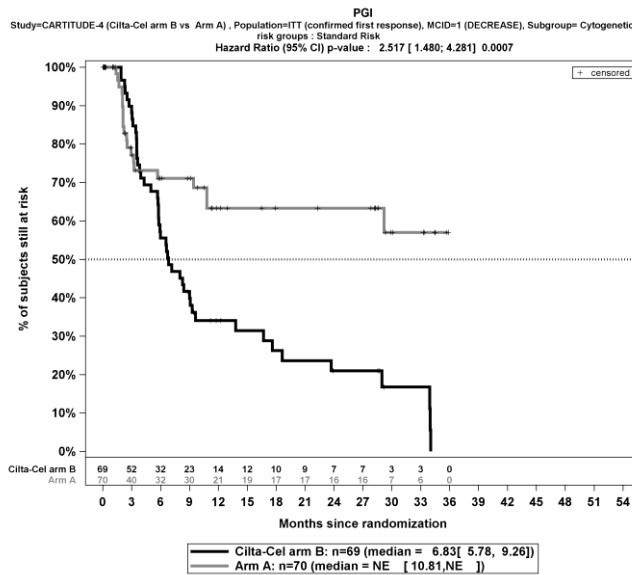
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PGIS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



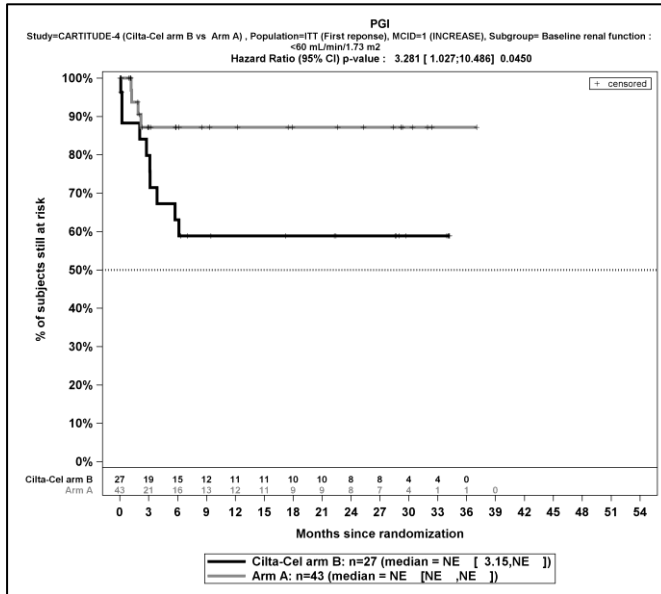
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *PGIS - Verschlechterung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

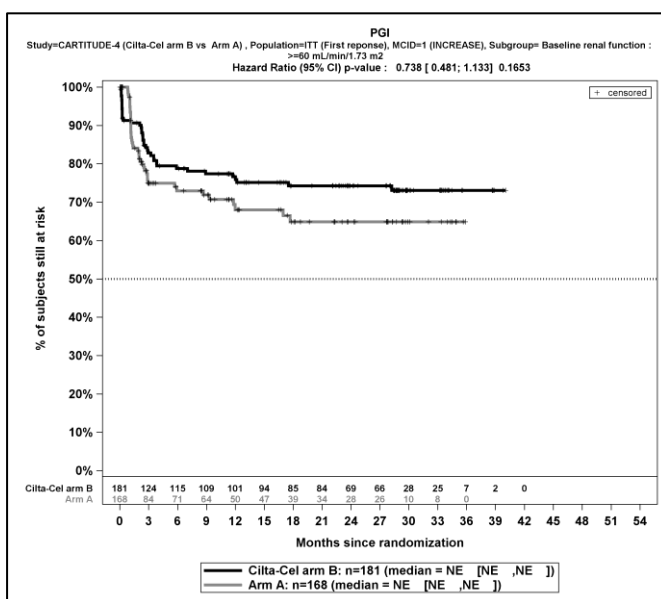
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1								
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: $p=0,0145$								
<60 mL/min/1.73 m ²	10/27 (37,0%)	NA [3,15; NA]	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	5,74 [1,58; 20,87] $p=0,0051$	3,98 [1,39; 11,43] $p=0,0103$	27,70% [7,60%; 47,90%] $p=0,0071$	3,28 [1,03; 10,49] $p=0,0450$
≥ 60 mL/min/1.73 m ²	41/181 (22,7%)	NA [NA; NA]	44/168 (26,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,51; 1,35] $p=0,4422$	0,86 [0,60; 1,25] $p=0,4420$	-3,50% [-12,60%; 5,50%] $p=0,4420$	0,74 [0,48; 1,13] $p=0,1653$
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PGIS - Erstmalige Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 1 Punkt* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0145. In der Kategorie $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,28 [1,03; 10,49]; p=0,0450). In der Kategorie $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,48; 1,13]; p=0,1653). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PGIS - Erstmalige Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 1 Punkt*, Subgruppe: *Nierenfunktion*, Kategorie $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m²*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

4.3.1.3.2.1.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.2.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – RCT

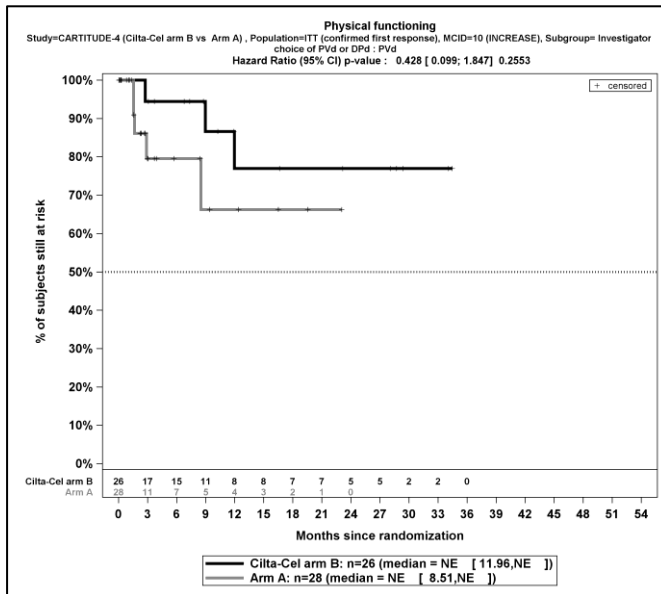
Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen (Physische Funktion) - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10								
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0466$								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [11,96; NA]	5/28 (17,9%)	NA [8,51; NA]	0,60 [0,13; 2,81] $p=0,5176$	0,65 [0,17; 2,44] $p=0,5192$	-6,30% [-25,10%; 12,40%] $p=0,5092$	0,43 [0,10; 1,85] $p=0,2553$
DPd	51/182 (28,0%)	NA [34,04; NA]	23/183 (12,6%)	NA [NA; NA]	2,71 [1,57; 4,67] $p=0,0002$	2,23 [1,43; 3,49] $p=0,0004$	15,50% [7,40%; 23,60%] $p=0,0002$	1,58 [0,96; 2,59] $p=0,0687$
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein $HR > 1$ zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p>								

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

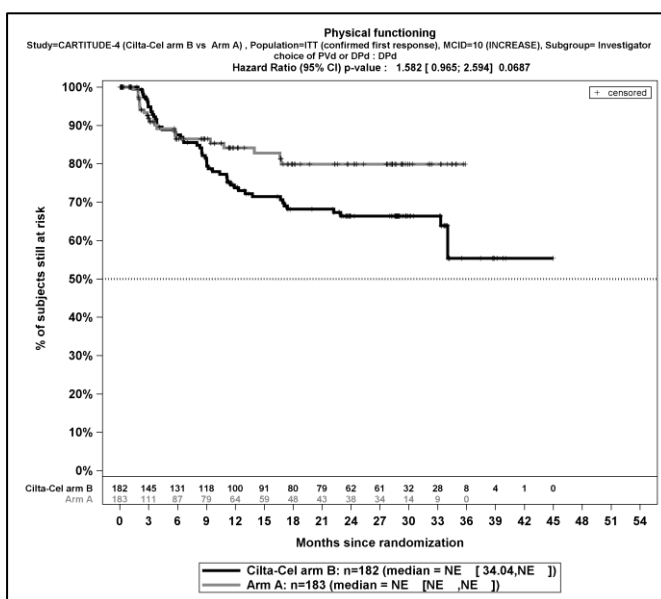
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0466. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,10; 1,85]; p=0,2553). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [0,96; 2,59]; p=0,0687). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *PVd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *DPd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Emotionale Funktion) - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0015$								
PVd	7/26 (26,9%)	NA [6,77; NA]	14/28 (50,0%)	1,91 [0,95; NA]	0,37 [0,12; 1,15] p=0,0851	0,54 [0,26; 1,12] p=0,0982	-23,10% [-48,20%; 2,10%] p=0,0724	0,34 [0,13; 0,91] p=0,0312
DPd	92/182 (50,5%)	11,50 [6,64; 22,14]	57/183 (31,1%)	NA [23,03; NA]	2,26 [1,47; 3,46] p=0,0002	1,62 [1,25; 2,10] p=0,0002	19,40% [9,50%; 29,30%] p=0,0001	1,43 [1,03; 2,00] p=0,0336
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: $p=0,0205$								
<60 mL/min/1.73 m ²	8/27 (29,6%)	NA [6,64; NA]	17/43 (39,5%)	3,02 [1,31; NA]	0,64 [0,23; 1,80] p=0,4032	0,75 [0,38; 1,49] p=0,4119	-9,90% [-32,50%; 12,70%] p=0,3901	0,49 [0,21; 1,14] p=0,0986
\geq 60 mL/min/1.73 m ²	91/181 (50,3%)	11,40 [6,60; 22,14]	54/168 (32,1%)	NA [23,03; NA]	2,13 [1,38; 3,30] p=0,0006	1,56 [1,20; 2,04] p=0,0009	18,10% [8,00%; 28,30%] p=0,0005	1,40 [1,00; 1,97] p=0,0497
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0006$								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	11/28 (39,3%)	8,94 [2,56; 23,06]	0,13 [0,03; 0,66] p=0,0072	0,20 [0,05; 0,80] p=0,0233	-31,60% [-52,40%; -10,80%] p=0,0029	0,09 [0,02; 0,45] p=0,0033
DPd	68/182 (37,4%)	29,63 [17,35; NA]	43/183 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,23; 3,06] p=0,0040	1,59 [1,15; 2,19] p=0,0048	13,90% [4,50%; 23,20%] p=0,0036	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5329

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0201								
I	50/136 (36,8%)	29,63 [17,18; NA]	31/132 (23,5%)	NA [28,55; NA]	1,89 [1,11; 3,23] p=0,0182	1,56 [1,07; 2,29] p=0,0204	13,30% [2,40%; 24,10%] p=0,0166	1,25 [0,80; 1,97] p=0,3216
II	16/60 (26,7%)	NA [23,16; NA]	18/65 (27,7%)	16,95 [5,62; NA]	0,95 [0,43; 2,09] p=0,8980	0,96 [0,54; 1,71] p=0,8976	-1,00% [-16,60%; 14,60%] p=0,8975	0,46 [0,23; 0,92] p=0,0284
III	4/12 (33,3%)	17,05 [9,07; NA]	5/14 (35,7%)	8,35 [2,14; NA]	0,90 [0,18; 4,56] p=0,9007	0,93 [0,32; 2,71] p=0,8990	-2,40% [-39,00%; 34,20%] p=0,8986	0,39 [0,10; 1,49] p=0,1675
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0039								
Ja	10/50 (20,0%)	NA [17,35; NA]	12/46 (26,1%)	23,06 [2,76; 23,06]	0,71 [0,27; 1,84] p=0,4807	0,77 [0,37; 1,60] p=0,4801	-6,10% [-22,90%; 10,80%] p=0,4789	0,31 [0,13; 0,75] p=0,0097
Nein	60/158 (38,0%)	29,63 [17,31; NA]	42/165 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,11; 2,88] p=0,0157	1,49 [1,07; 2,07] p=0,0170	12,50% [2,40%; 22,60%] p=0,0148	1,11 [0,74; 1,64] p=0,6182
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0389								
Ja	8/30 (26,7%)	NA [9,27; NA]	8/33 (24,2%)	NA [2,56; NA]	1,14 [0,36; 3,54] p=0,8266	1,10 [0,47; 2,56] p=0,8253	2,40% [-19,10%; 24,00%] p=0,8255	0,43 [0,15; 1,23] p=0,1165
Nein	62/178 (34,8%)	NA [18,63; NA]	46/178 (25,8%)	NA [28,55; NA]	1,53 [0,97; 2,42] p=0,0655	1,35 [0,98; 1,86] p=0,0674	9,00% [-0,50%; 18,50%] p=0,0638	0,99 [0,67; 1,45] p=0,9446

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,0124								
Ja	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	12/54 (22,2%)	23,06 [8,94; NA]	0,75 [0,29; 1,97] p=0,5599	0,79 [0,37; 1,72] p=0,5598	-4,60% [-19,80%; 10,70%] p=0,5564	0,38 [0,15; 0,94] p=0,0352
Nein	61/157 (38,9%)	29,01 [17,18; NA]	42/157 (26,8%)	NA [28,55; NA]	1,74 [1,08; 2,80] p=0,0226	1,45 [1,05; 2,01] p=0,0243	12,10% [1,80%; 22,40%] p=0,0213	1,10 [0,74; 1,63] p=0,6333
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,0053								
Ja	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0%)	23,06 [8,94; NA]	0,63 [0,23; 1,72] p=0,3703	0,69 [0,31; 1,55] p=0,3729	-7,30% [-23,20%; 8,50%] p=0,3646	0,33 [0,13; 0,85] p=0,0211
Nein	62/160 (38,8%)	29,01 [17,18; NA]	42/161 (26,1%)	NA [28,55; NA]	1,79 [1,12; 2,88] p=0,0155	1,49 [1,07; 2,06] p=0,0170	12,70% [2,50%; 22,80%] p=0,0145	1,12 [0,76; 1,65] p=0,5791

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0015. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,13; 0,91]; p=0,0312). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,43 [1,03; 2,00]; p=0,0336). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0205. In der Kategorie *<60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,21; 1,14]; p=0,0986). In der Kategorie *\geq 60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,40 [1,00; 1,97]; p=0,0497). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0006. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,09 [0,02; 0,45]; p=0,0033). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,77; 1,66]; p=0,5329). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ISS Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0201. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,80; 1,97]; p=0,3216). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,23; 0,92]; p=0,0284). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,39 [0,10; 1,49]; p=0,1675). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

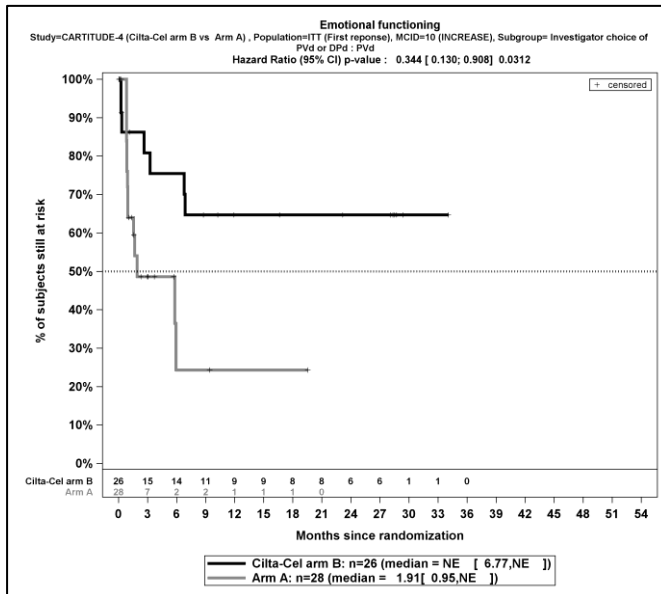
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0039. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,13; 0,75]; p=0,0097). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,74;

1,64]; $p=0,6182$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0389. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,15; 1,23]; $p=0,1165$). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,67; 1,45]; $p=0,9446$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

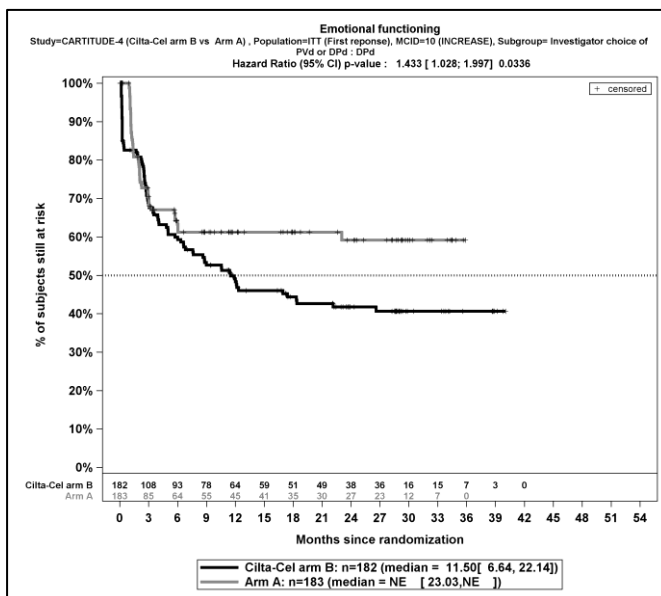
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit Daratumumab* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0124. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,15; 0,94]; $p=0,0352$). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,74; 1,63]; $p=0,6333$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0053. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,13; 0,85]; $p=0,0211$). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,76; 1,65]; $p=0,5791$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



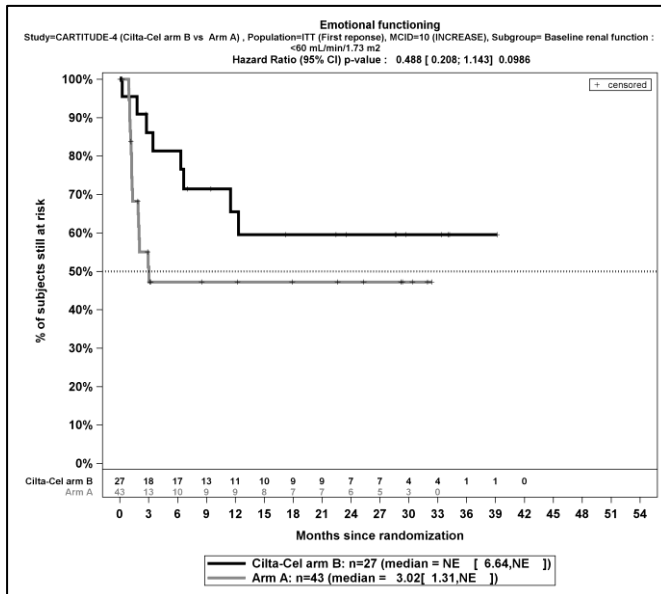
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *PVd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



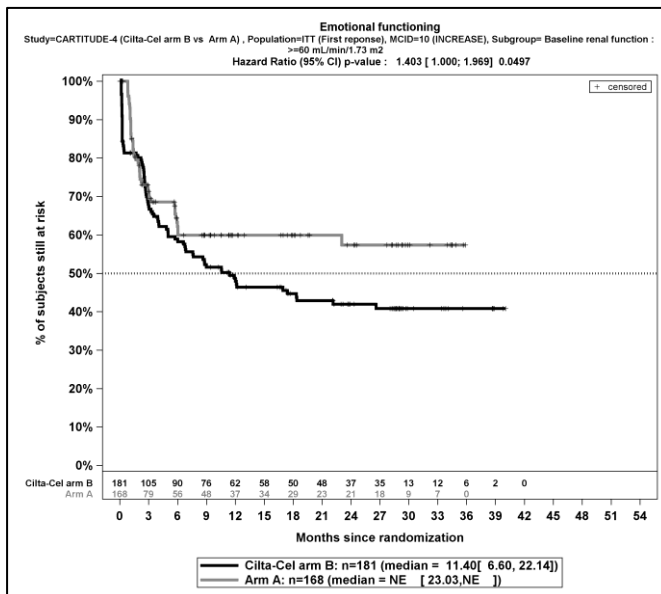
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *DPd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



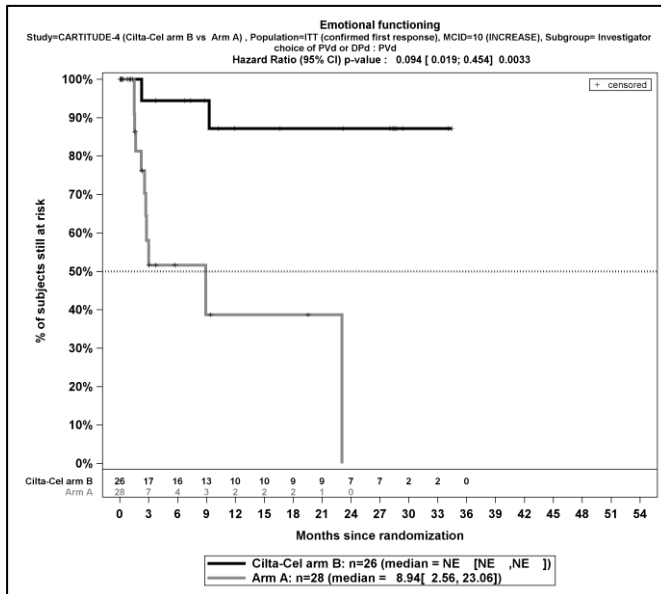
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



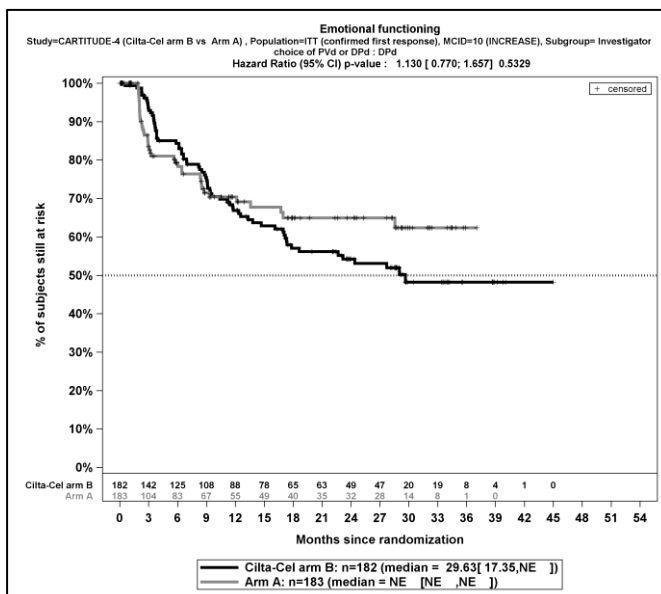
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



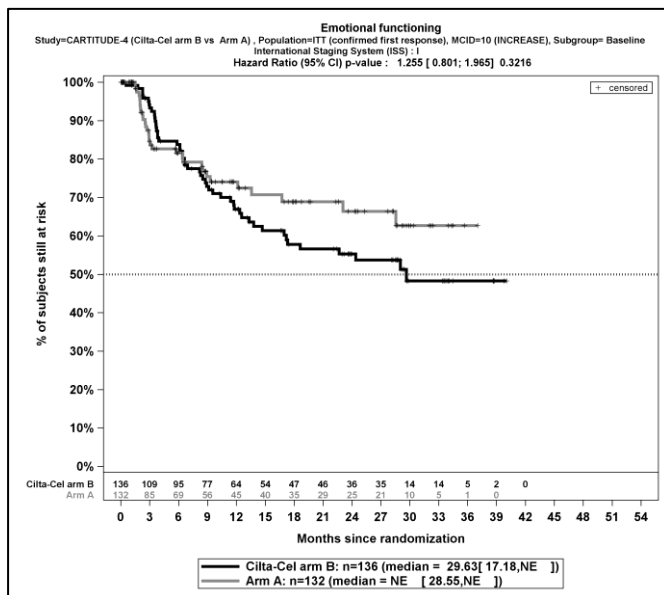
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *PVd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



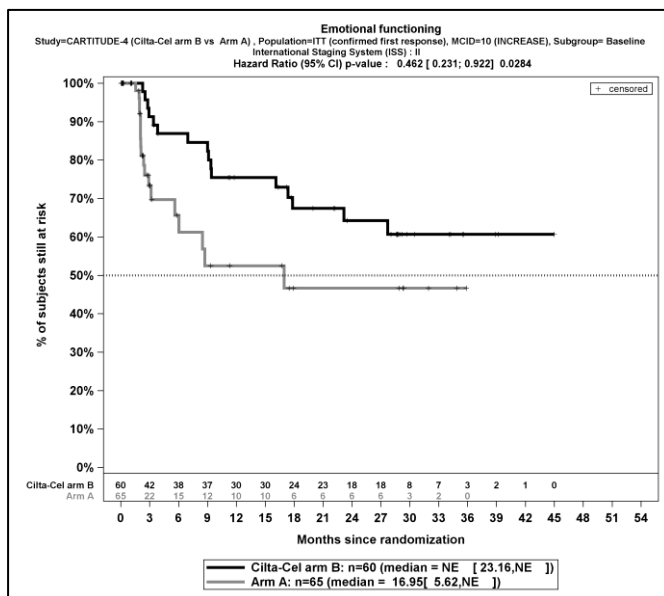
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *DPd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



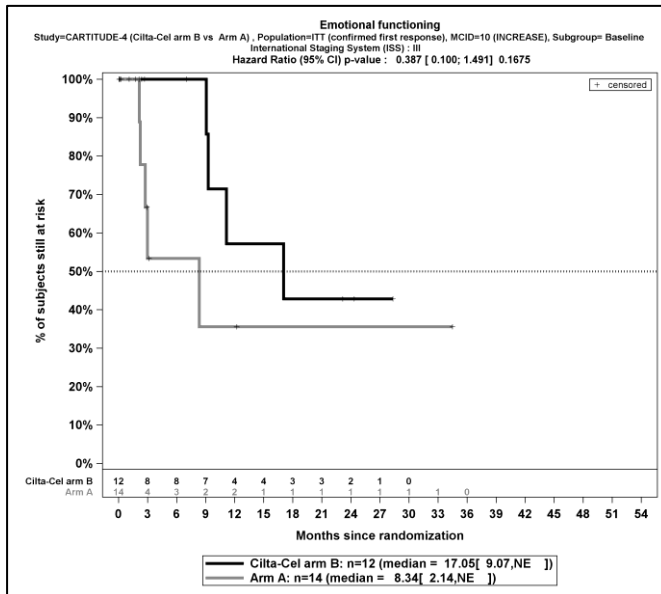
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *ISS Stadium, Kategorie I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



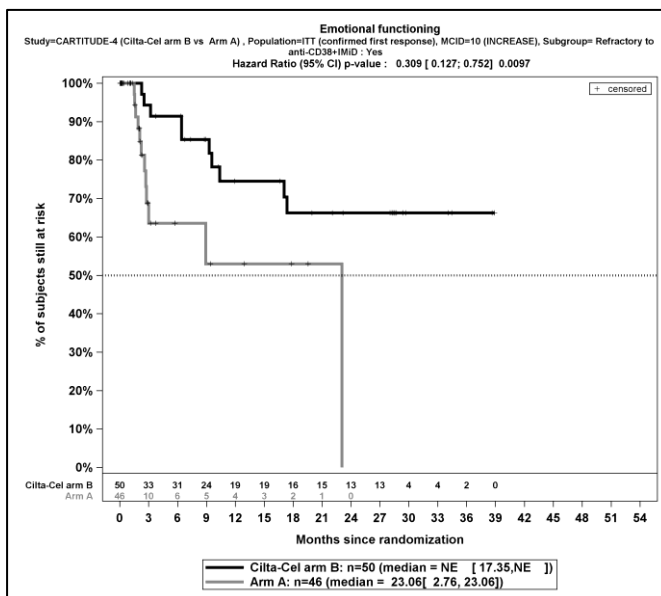
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *ISS Stadium, Kategorie II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



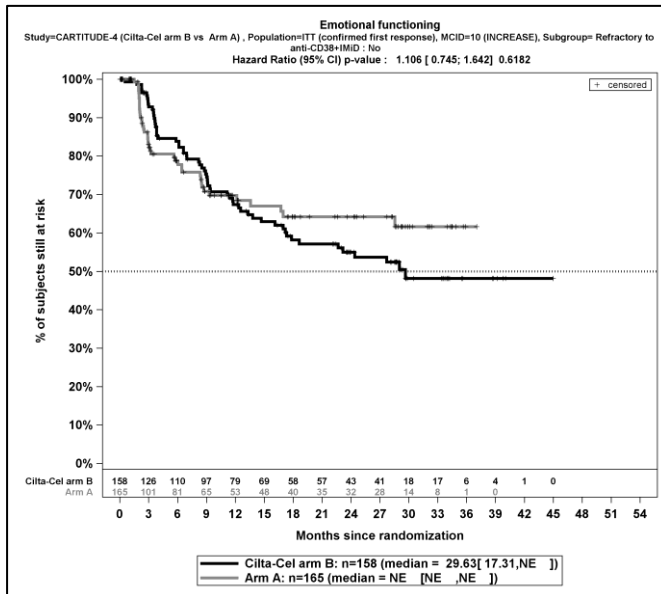
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *ISS Stadium, Kategorie III*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



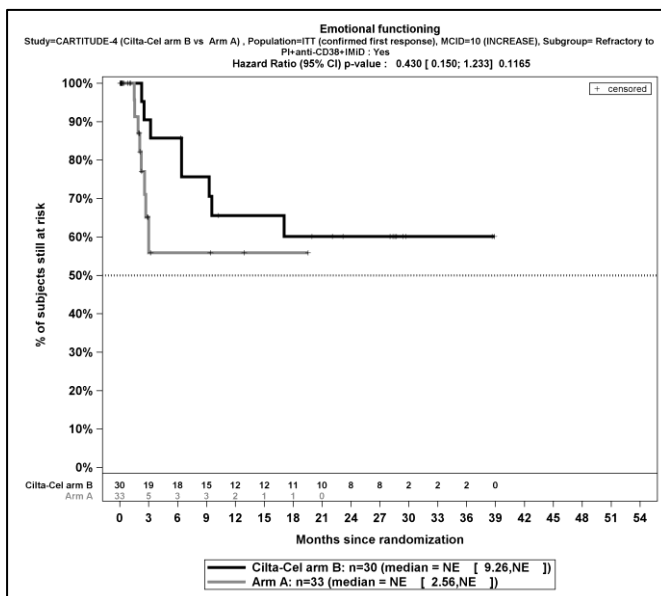
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



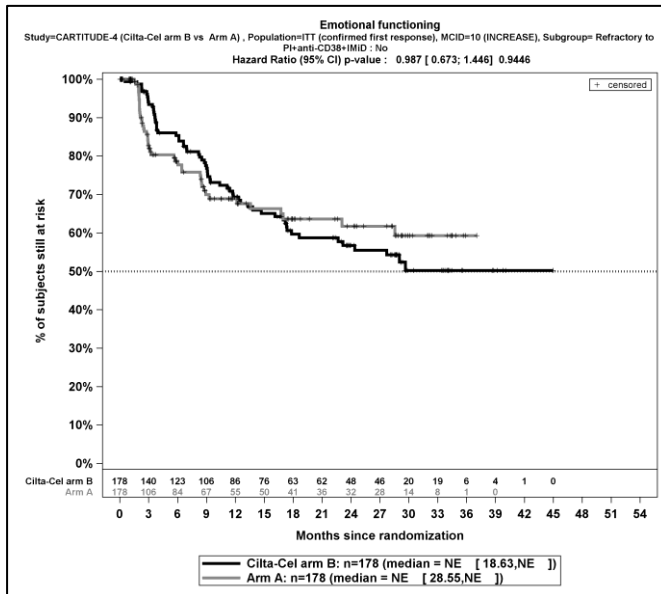
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



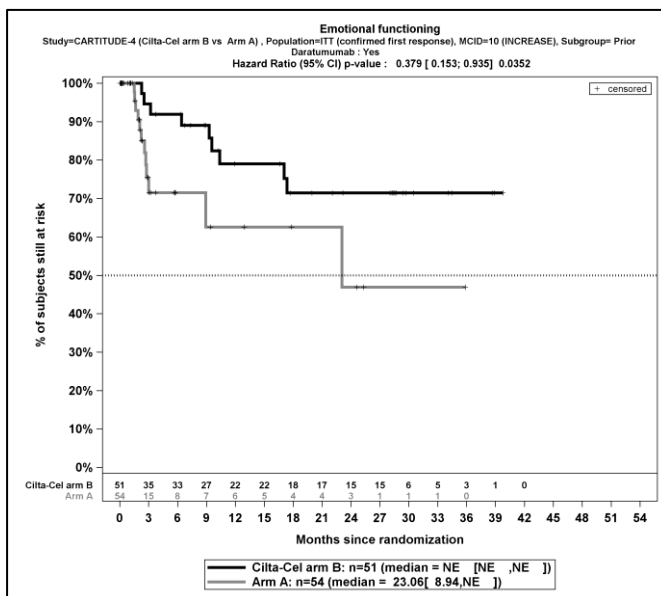
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



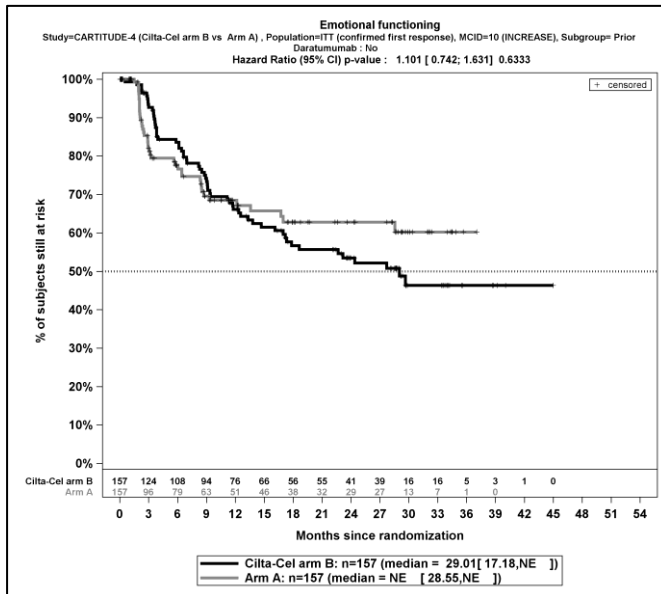
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



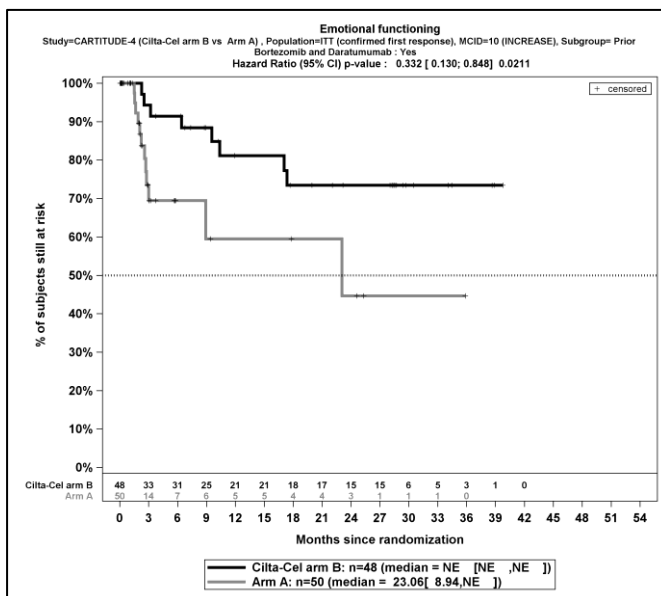
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



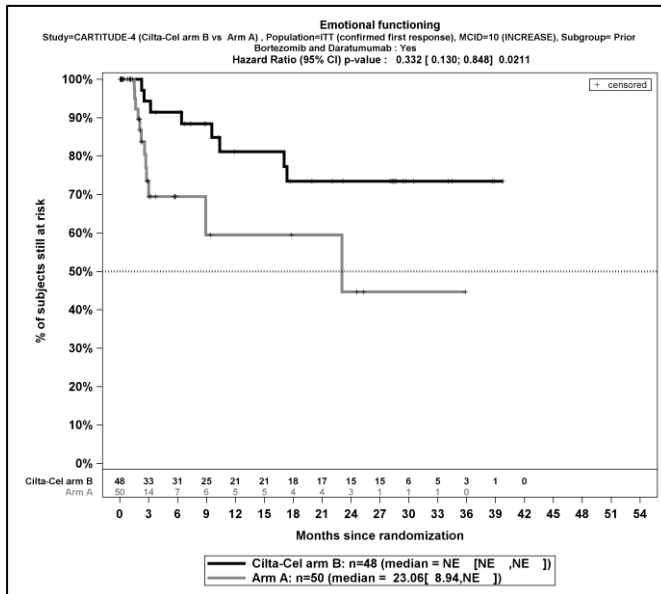
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit Daratumumab*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Kognitive Funktion) - Verschlechterung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,0315$								
Ja	17/50 (34,0%)	NA [2,86; NA]	22/46 (47,8%)	2,56 [1,18; 6,50]	0,56 [0,25; 1,28] $p=0,1705$	0,71 [0,43; 1,16] $p=0,1724$	-13,80% [-33,30%; 5,70%] $p=0,1649$	0,48 [0,25; 0,93] $p=0,0297$
Nein	77/158 (48,7%)	11,27 [7,03; 28,68]	75/165 (45,5%)	11,50 [3,38; 30,36]	1,14 [0,74; 1,77] $p=0,5556$	1,07 [0,85; 1,35] $p=0,5550$	3,30% [-7,60%; 14,20%] $p=0,5548$	0,85 [0,61; 1,17] $p=0,3065$
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: $p=0,0438$								
Ja	15/48 (31,3%)	NA [3,84; NA]	22/50 (44,0%)	2,10 [1,38; NA]	0,58 [0,25; 1,32] $p=0,1954$	0,71 [0,42; 1,20] $p=0,2000$	-12,80% [-31,80%; 6,30%] $p=0,1886$	0,52 [0,26; 1,01] $p=0,0550$
Nein	79/160 (49,4%)	9,66 [6,34; 27,83]	75/161 (46,6%)	9,20 [3,15; 16,72]	1,12 [0,72; 1,73] $p=0,6173$	1,06 [0,84; 1,33] $p=0,6169$	2,80% [-8,10%; 13,70%] $p=0,6166$	0,85 [0,62; 1,17] $p=0,3082$

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0331								
Niedrig	19/126 (15,1%)	NA [NA; NA]	43/129 (33,3%)	NA [10,35; NA]	0,35 [0,19; 0,65] p=0,0007	0,45 [0,28; 0,73] p=0,0012	-18,30% [-28,50%; -8,00%] p=0,0005	0,28 [0,17; 0,49] p<0,0001
Intermediär	13/52 (25,0%)	NA [23,29; NA]	13/52 (25,0%)	NA [5,72; NA]	1,00 [0,41; 2,43] p=1,0000	1,00 [0,51; 1,95] p=1,0000	0,00% [-16,60%; 16,60%] p=1,0000	0,61 [0,28; 1,31] p=0,2048
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [4,27; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,74 [0,64; 11,82] p=0,1694	2,33 [0,67; 8,18] p=0,1855	13,30% [-5,20%; 31,90%] p=0,1590	1,72 [0,44; 6,76] p=0,4368
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0471								
0	30/114 (26,3%)	NA [NA; NA]	35/121 (28,9%)	NA [17,68; NA]	0,88 [0,49; 1,56] p=0,6556	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6553	-2,60% [-14,00%; 8,80%] p=0,6544	0,57 [0,35; 0,94] p=0,0276
≥1	9/94 (9,6%)	NA [NA; NA]	24/90 (26,7%)	NA [11,96; NA]	0,29 [0,13; 0,67] p=0,0026	0,36 [0,18; 0,73] p=0,0047	-17,10% [-28,00%; -6,20%] p=0,0021	0,23 [0,10; 0,49] p=0,0002
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p>								

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

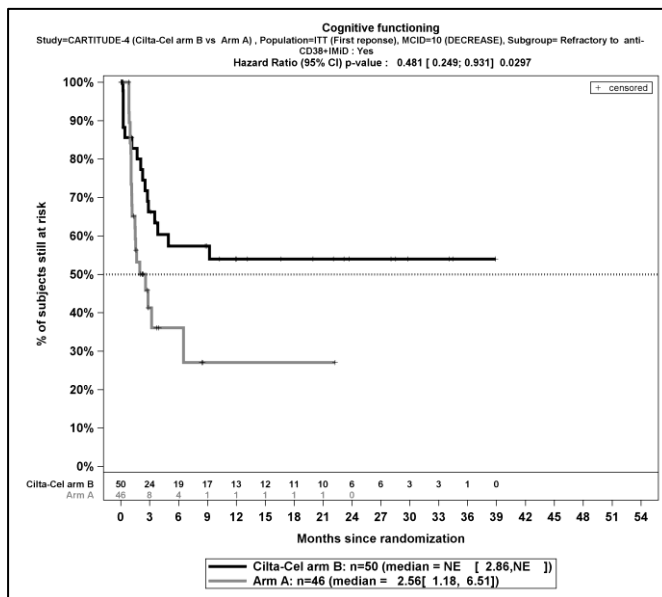
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0315. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,25; 0,93]; p=0,0297). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,61; 1,17]; p=0,3065). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0438. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,52 [0,26; 1,01]; p=0,0550). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,62; 1,17]; p=0,3082). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

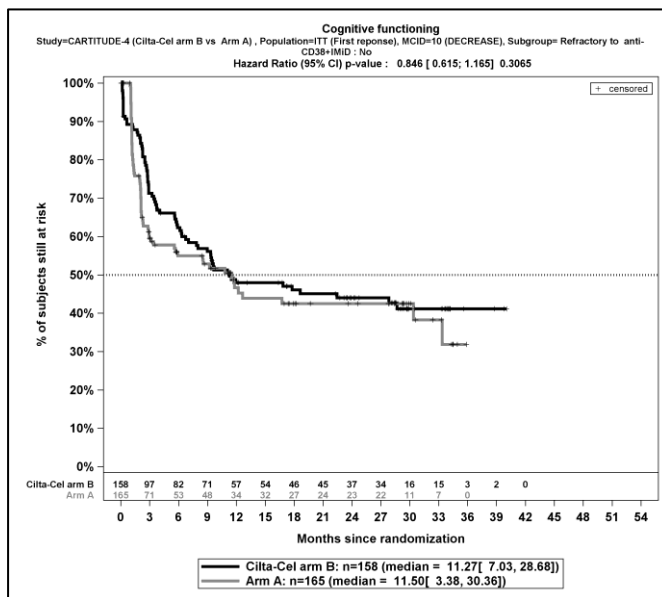
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Tumorlast* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0331. In der Kategorie *Niedrig* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,28 [0,17; 0,49]; p<0,0001). In der Kategorie *Intermediär* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,28; 1,31]; p=0,2048). In der Kategorie *Hoch* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,72 [0,44; 6,76]; p=0,4368). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0471. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,35; 0,94]; p=0,0276). In der Kategorie *≥ 1* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,23 [0,10; 0,49]; p=0,0002). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



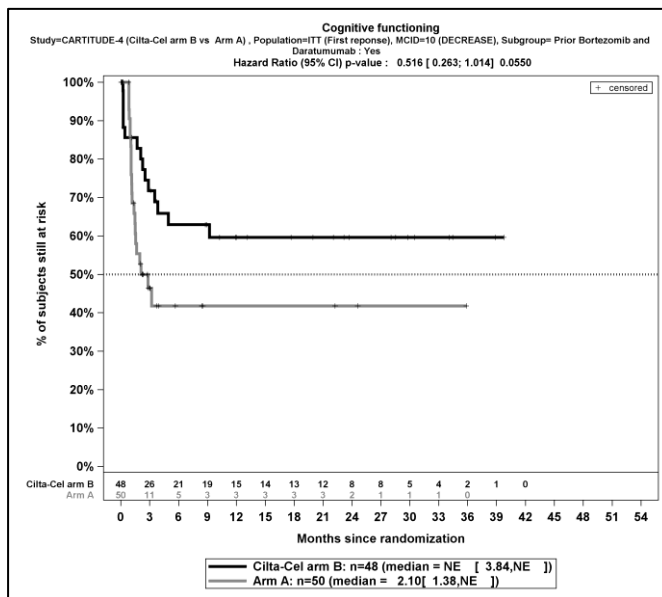
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



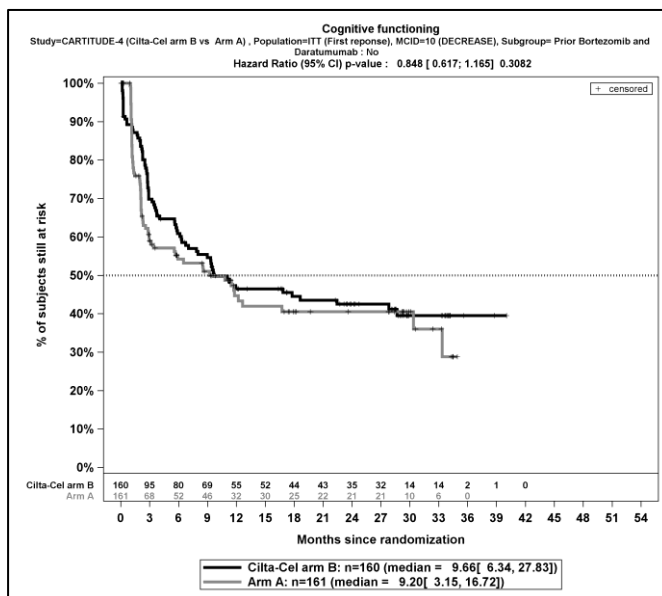
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



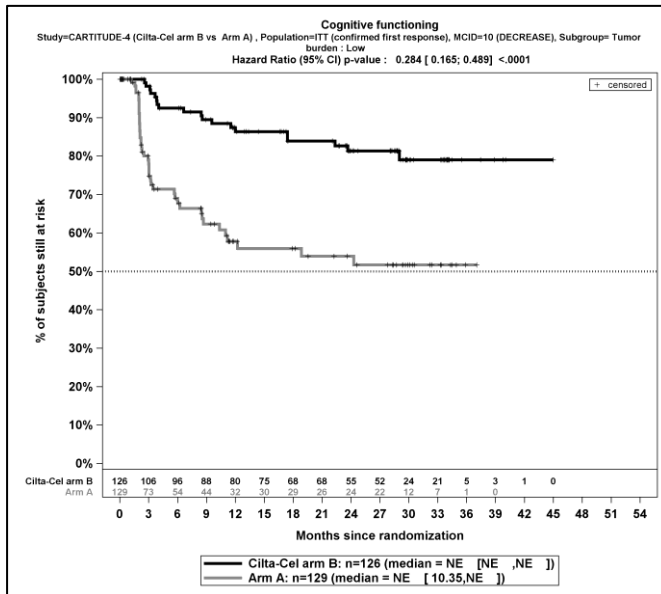
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



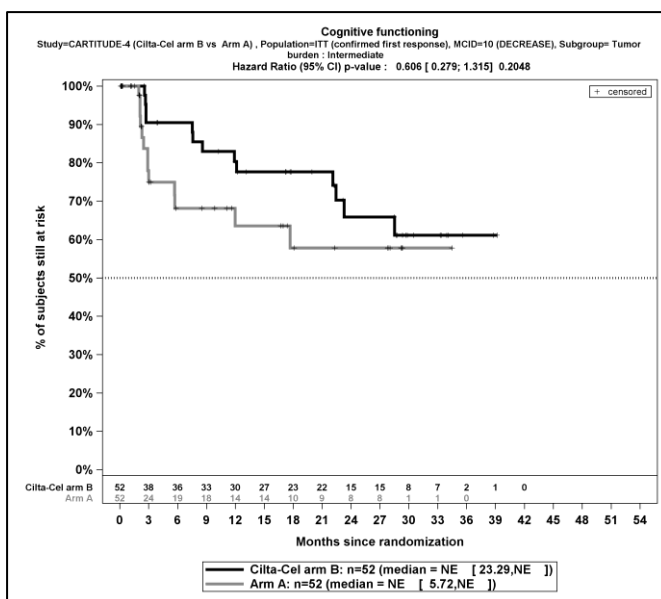
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



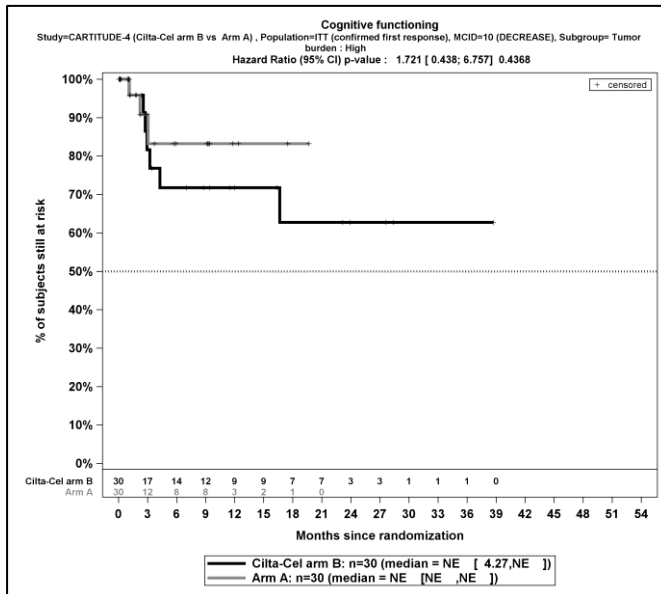
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Tumorlast, Kategorie Niedrig*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



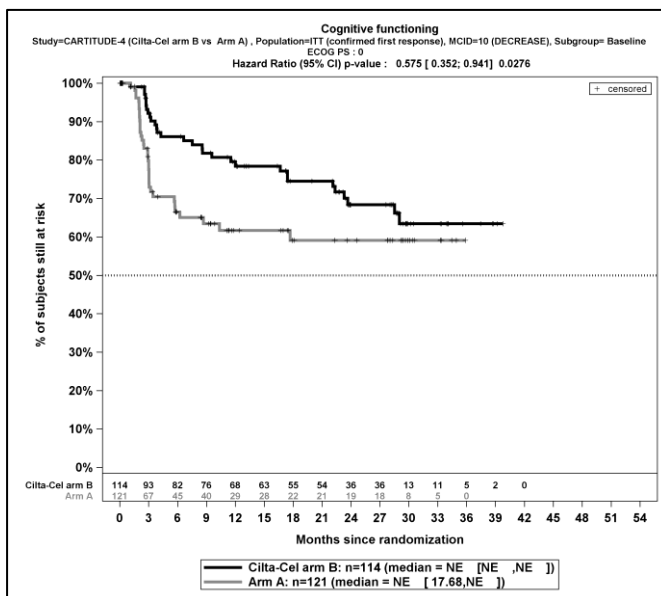
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Tumorlast, Kategorie Intermediär*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



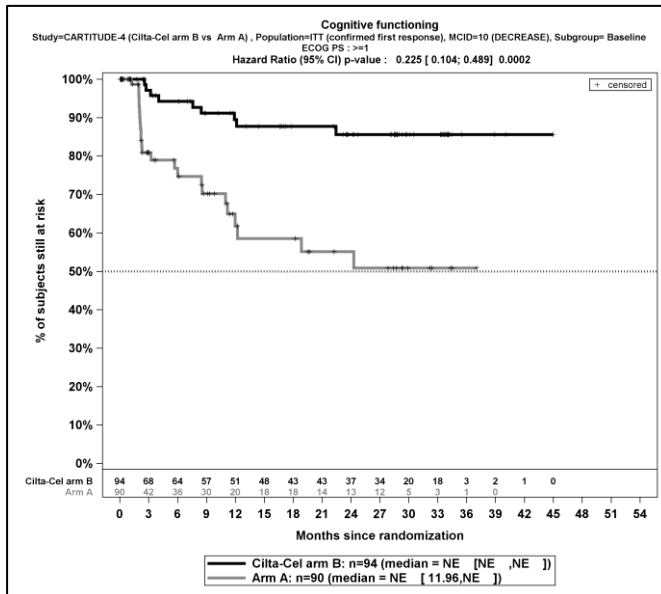
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Tumorlast*, Kategorie *Hoch*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *ECOG-PS*, Kategorie *0*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *ECOG-PS, Kategorie ≥1*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Soziale Funktion) - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0397$								
PVd	9/26 (34,6%)	NA [2,63; NA]	14/28 (50,0%)	2,20 [1,48; NA]	0,53 [0,18; 1,58] $p=0,2577$	0,69 [0,36; 1,32] $p=0,2640$	-15,40% [-41,40%; 10,60%] $p=0,2466$	0,57 [0,24; 1,35] $p=0,2009$
DPd	82/182 (45,1%)	23,29 [8,51; NA]	64/183 (35,0%)	29,34 [11,86; NA]	1,52 [1,00; 2,32] $p=0,0496$	1,29 [1,00; 1,66] $p=0,0511$	10,10% [0,10%; 20,10%] $p=0,0481$	1,19 [0,86; 1,65] $p=0,3025$
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: $p=0,0486$								
Ja	20/51 (39,2%)	NA [5,95; NA]	24/54 (44,4%)	2,56 [1,54; NA]	0,81 [0,37; 1,75] $p=0,5891$	0,88 [0,56; 1,39] $p=0,5886$	-5,20% [-24,10%; 13,60%] $p=0,5866$	0,69 [0,37; 1,27] $p=0,2311$
Nein	71/157 (45,2%)	23,69 [8,51; NA]	54/157 (34,4%)	NA [11,86; NA]	1,57 [1,00; 2,48] $p=0,0504$	1,31 [1,00; 1,73] $p=0,0521$	10,80% [0,10%; 21,60%] $p=0,0486$	1,25 [0,88; 1,78] $p=0,2218$
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0025$								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	11/28 (39,3%)	2,99 [2,30; NA]	0,20 [0,05; 0,84] $p=0,0213$	0,29 [0,09; 0,94] $p=0,0384$	-27,70% [-49,60%; -5,90%] $p=0,0129$	0,23 [0,07; 0,84] $p=0,0261$
DPd	61/182 (33,5%)	38,64 [23,16; NA]	38/183 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,20; 3,08] $p=0,0062$	1,61 [1,14; 2,29] $p=0,0072$	12,80% [3,70%; 21,80%] $p=0,0057$	1,14 [0,76; 1,71] $p=0,5315$

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0336								
I	46/136 (33,8%)	38,64 [22,96; NA]	28/132 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,10; 3,28] p=0,0212	1,59 [1,06; 2,39] p=0,0237	12,60% [2,00%; 23,20%] p=0,0194	1,23 [0,77; 1,98] p=0,3886
II	15/60 (25,0%)	NA [23,16; NA]	14/65 (21,5%)	NA [11,24; NA]	1,21 [0,53; 2,79] p=0,6482	1,16 [0,61; 2,20] p=0,6472	3,50% [-11,40%; 18,30%] p=0,6473	0,66 [0,31; 1,38] p=0,2675
III	3/12 (25,0%)	NA [2,69; NA]	7/14 (50,0%)	2,96 [2,10; NA]	0,33 [0,06; 1,78] p=0,2002	0,50 [0,17; 1,52] p=0,2215	-25,00% [-60,90%; 10,90%] p=0,1718	0,27 [0,07; 1,08] p=0,0635
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0131								
Ja	12/50 (24,0%)	38,64 [11,93; 38,64]	14/46 (30,4%)	3,91 [2,89; NA]	0,72 [0,29; 1,78] p=0,4808	0,79 [0,41; 1,52] p=0,4798	-6,40% [-24,20%; 11,40%] p=0,4787	0,42 [0,19; 0,95] p=0,0377
Nein	52/158 (32,9%)	NA [27,89; NA]	35/165 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,11; 3,00] p=0,0180	1,55 [1,07; 2,24] p=0,0196	11,70% [2,10%; 21,30%] p=0,0172	1,14 [0,74; 1,76] p=0,5433
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0089								
Ja	8/30 (26,7%)	38,64 [11,93; 38,64]	11/33 (33,3%)	3,25 [2,89; NA]	0,73 [0,25; 2,15] p=0,5678	0,80 [0,37; 1,72] p=0,5674	-6,70% [-29,20%; 15,90%] p=0,5625	0,29 [0,11; 0,78] p=0,0139
Nein	56/178 (31,5%)	NA [33,64; NA]	38/178 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,05; 2,73] p=0,0307	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0326	10,10% [1,00%; 19,20%] p=0,0294	1,11 [0,73; 1,68] p=0,6161

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,0033								
Ja	11/51 (21,6%)	38,64 [16,82; NA]	17/54 (31,5%)	NA [2,89; NA]	0,60 [0,25; 1,44] p=0,2532	0,69 [0,36; 1,32] p=0,2576	-9,90% [-26,70%; 6,80%] p=0,2463	0,40 [0,18; 0,88] p=0,0232
Nein	53/157 (33,8%)	NA [23,16; NA]	32/157 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,99 [1,20; 3,31] p=0,0077	1,66 [1,13; 2,42] p=0,0091	13,40% [3,70%; 23,10%] p=0,0070	1,24 [0,80; 1,92] p=0,3447
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,0113								
Ja	11/48 (22,9%)	38,64 [16,82; NA]	15/50 (30,0%)	3,91 [2,89; NA]	0,69 [0,28; 1,72] p=0,4296	0,76 [0,39; 1,49] p=0,4305	-7,10% [-24,50%; 10,30%] p=0,4249	0,43 [0,19; 0,97] p=0,0411
Nein	53/160 (33,1%)	NA [27,89; NA]	34/161 (21,1%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,12; 3,06] p=0,0157	1,57 [1,08; 2,27] p=0,0174	12,00% [2,40%; 21,60%] p=0,0146	1,17 [0,76; 1,80] p=0,4804
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0397. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,24; 1,35]; p=0,2009). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,86; 1,65]; p=0,3025). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit Daratumumab* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0486. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,37; 1,27]; p=0,2311). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,88; 1,78]; p=0,2218). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0025. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,23 [0,07; 0,84]; p=0,0261). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,76; 1,71]; p=0,5315). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ISS Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0336. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,77; 1,98]; p=0,3886). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,31; 1,38]; p=0,2675). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,27 [0,07; 1,08]; p=0,0635). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

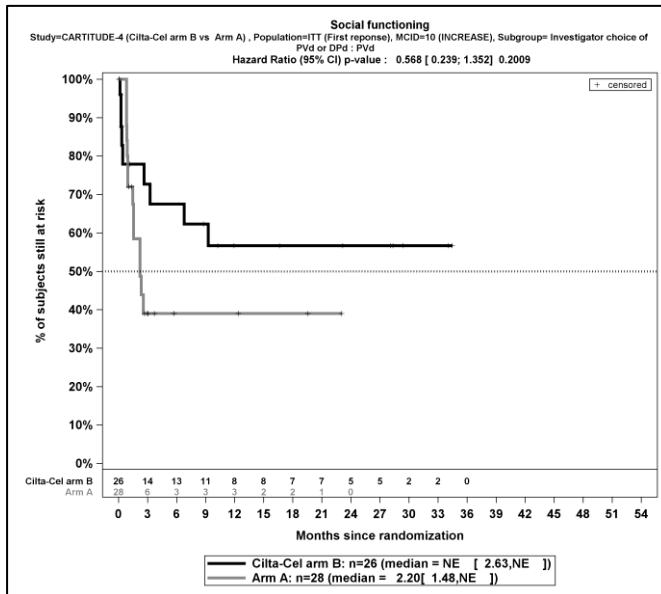
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0131. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,19; 0,95]; p=0,0377). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im

Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,74; 1,76]; p=0,5433). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0089. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,11; 0,78]; p=0,0139). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,73; 1,68]; p=0,6161). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

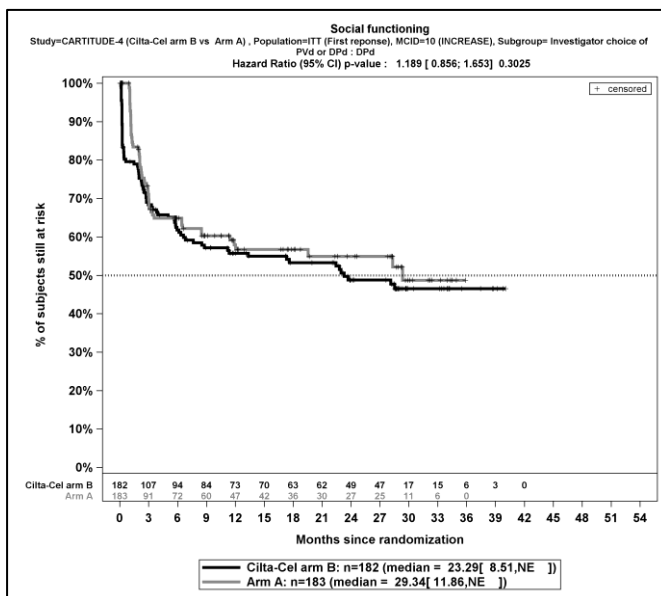
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit Daratumumab* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0033. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,40 [0,18; 0,88]; p=0,0232). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,80; 1,92]; p=0,3447). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0113. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,19; 0,97]; p=0,0411). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,76; 1,80]; p=0,4804). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



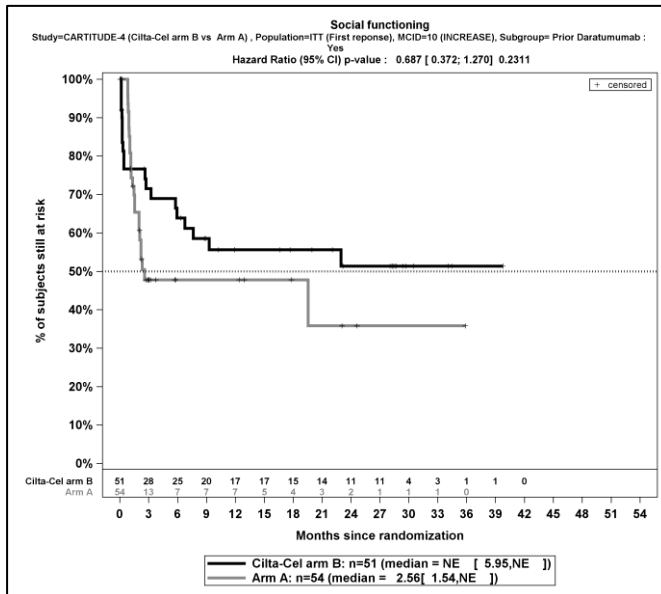
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *PVd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



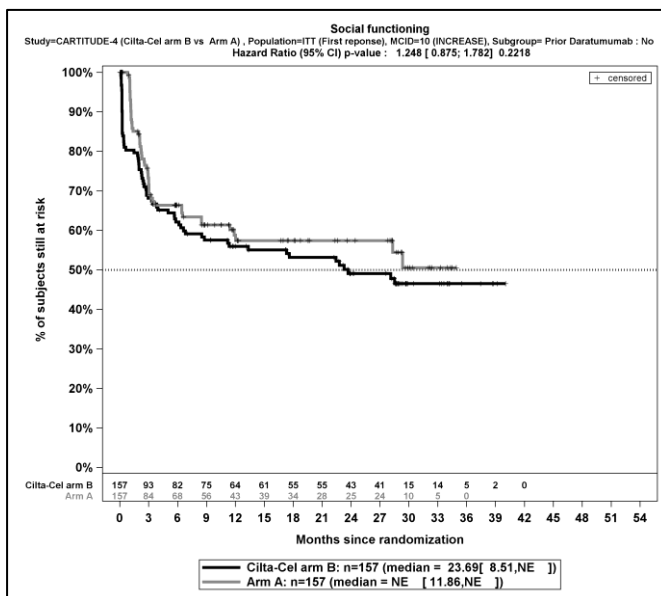
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *DPd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



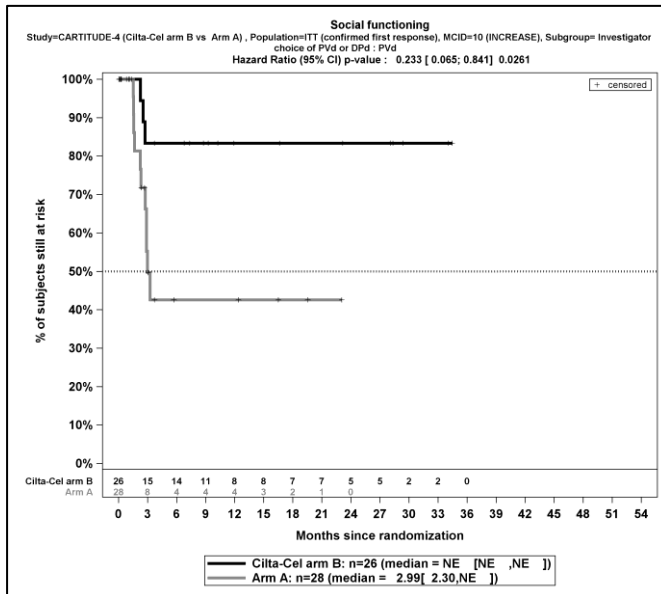
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



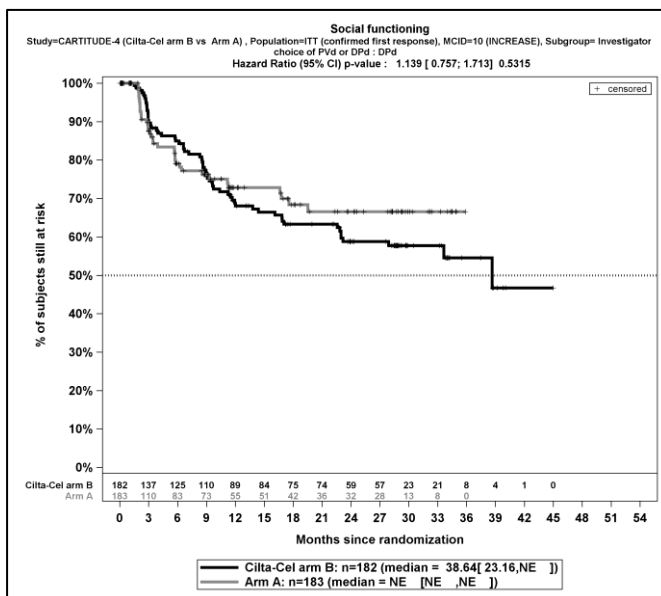
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



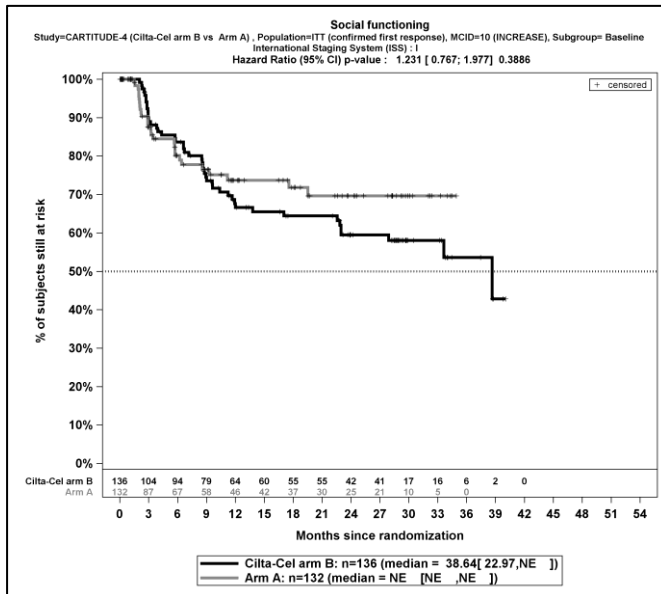
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *PVd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



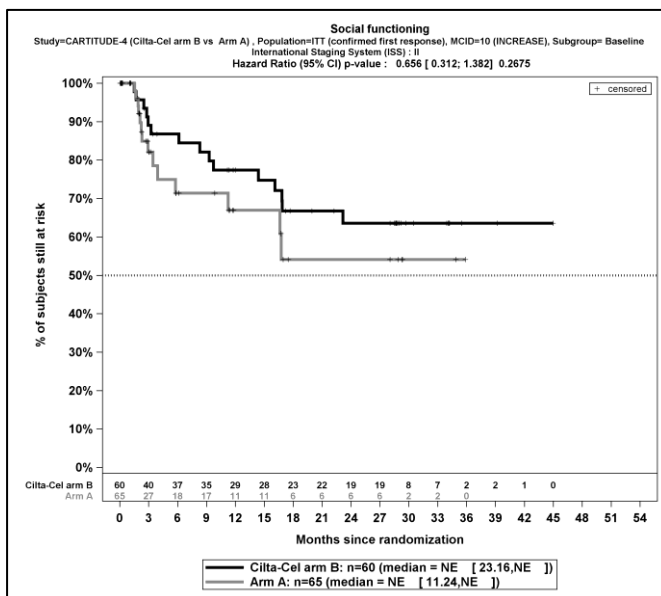
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *DPd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



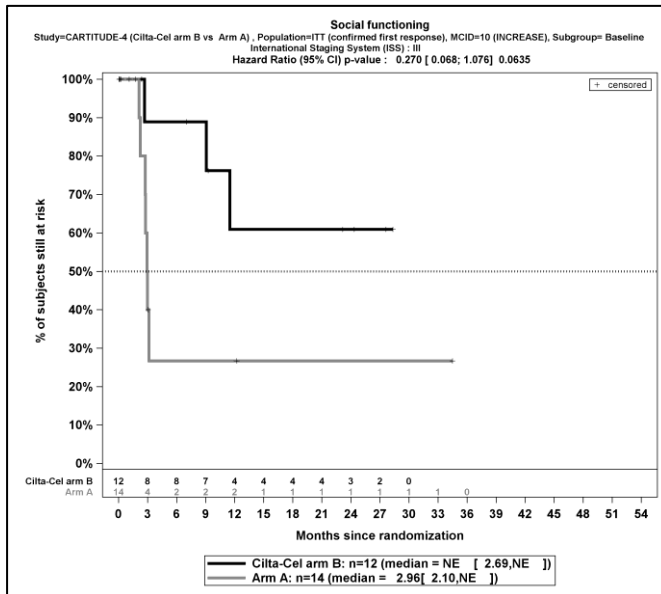
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *ISS Stadium, Kategorie I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



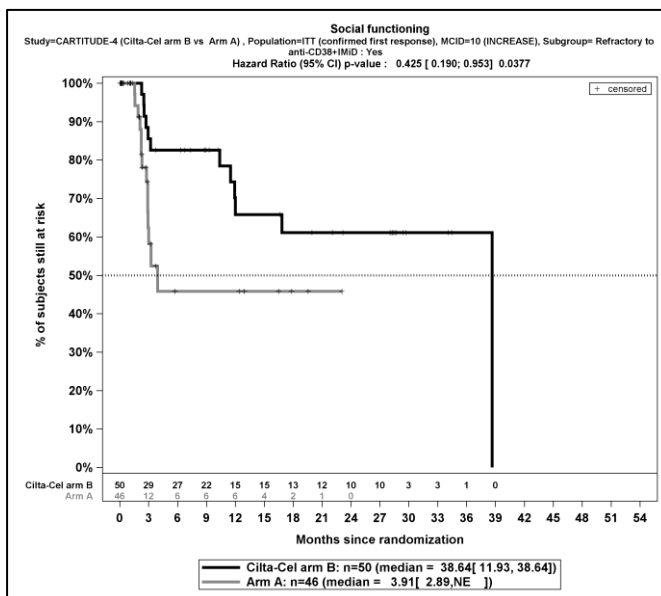
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *ISS Stadium, Kategorie II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



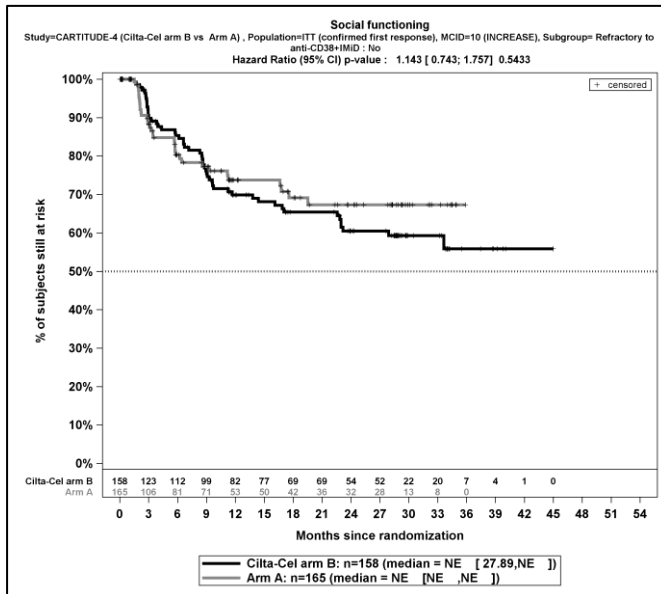
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *ISS Stadium, Kategorie III*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



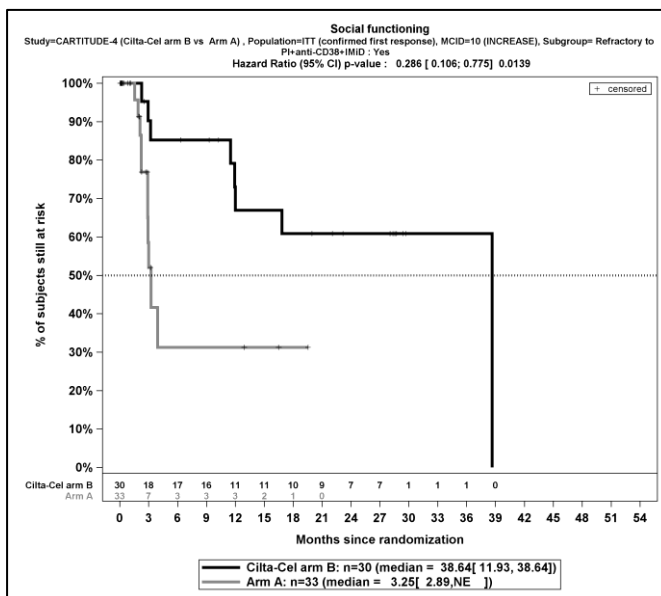
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



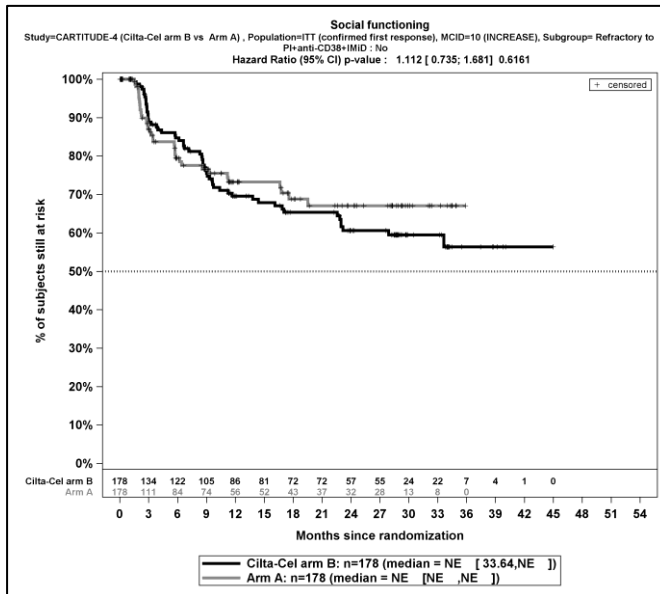
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



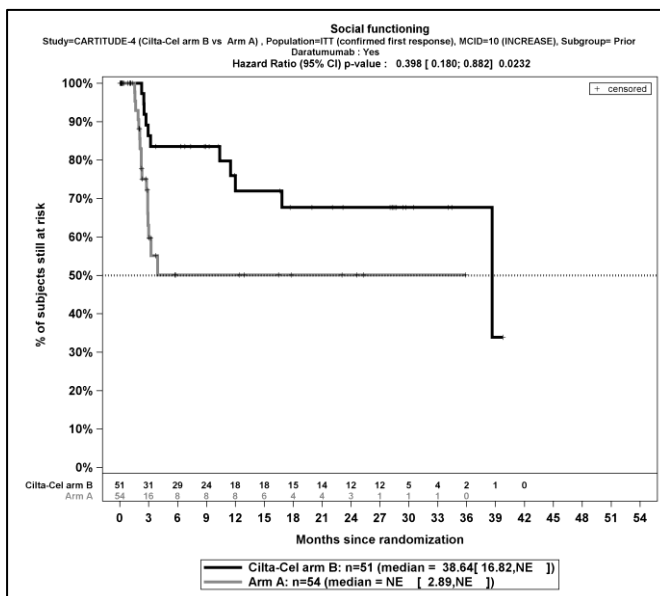
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



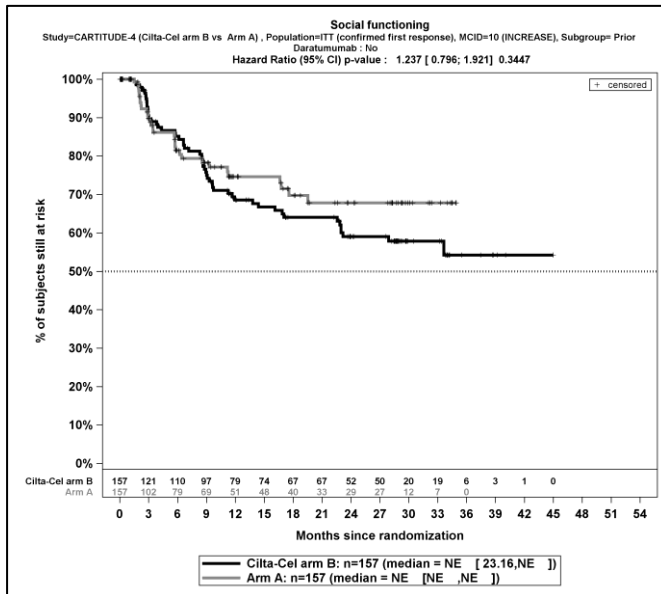
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



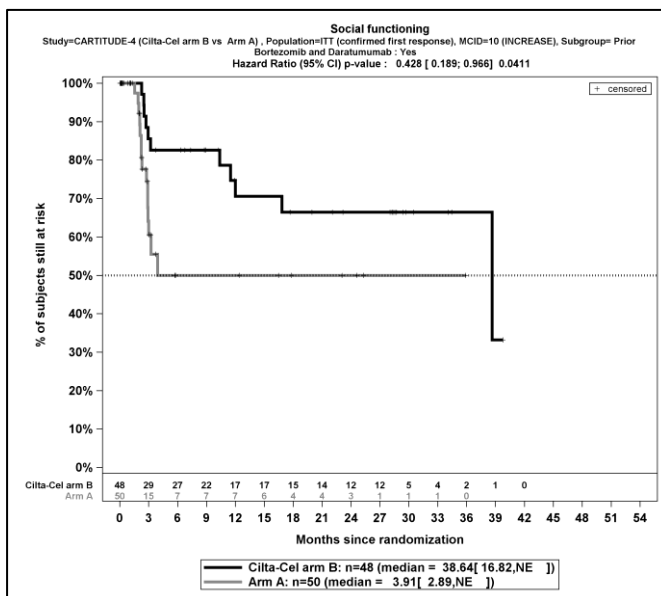
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



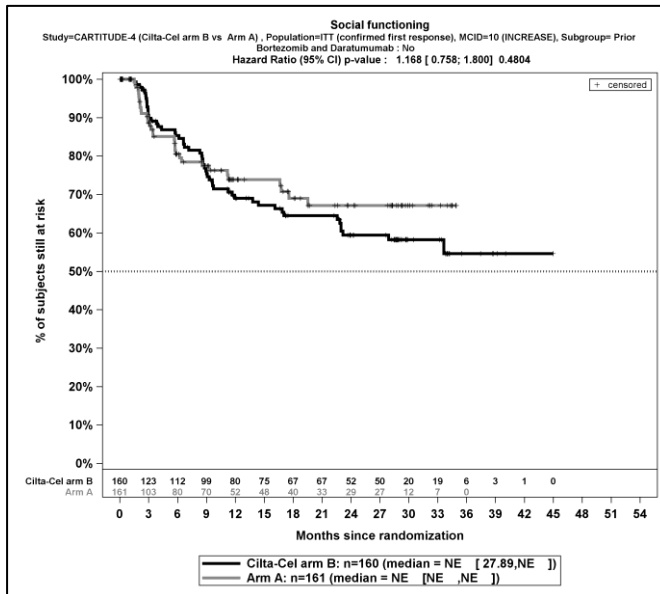
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*

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

Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Allgemeiner Gesundheitszustand) - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0136$								
PVd	12/26 (46,2%)	12,19 [3,29; 28,52]	14/28 (50,0%)	2,30 [0,95; NA]	0,86 [0,29; 2,50] $p=0,7795$	0,92 [0,53; 1,61] $p=0,7780$	-3,80% [-30,50%; 22,80%] $p=0,7773$	0,57 [0,25; 1,31] $p=0,1890$
DPd	100/182 (54,9%)	10,19 [7,59; 17,45]	60/183 (32,8%)	33,28 [18,07; NA]	2,50 [1,64; 3,82] $p < 0,0001$	1,68 [1,31; 2,14] $p < 0,0001$	22,20% [12,20%; 32,10%] $p < 0,0001$	1,44 [1,04; 1,98] $p=0,0267$
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0011$								
PVd	5/26 (19,2%)	NA [11,07; NA]	10/28 (35,7%)	8,51 [2,30; NA]	0,43 [0,12; 1,49] $p=0,1807$	0,54 [0,21; 1,37] $p=0,1927$	-16,50% [-39,80%; 6,90%] $p=0,1662$	0,29 [0,10; 0,89] $p=0,0298$
DPd	62/182 (34,1%)	NA [28,12; NA]	28/183 (15,3%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,73; 4,74] $p < 0,0001$	2,23 [1,50; 3,31] $p < 0,0001$	18,80% [10,10%; 27,40%] $p < 0,0001$	1,63 [1,04; 2,55] $p=0,0327$
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: $p=0,0136$								
I	45/136 (33,1%)	NA [28,12; NA]	18/132 (13,6%)	NA [NA; NA]	3,13 [1,70; 5,78] $p=0,0002$	2,43 [1,49; 3,97] $p=0,0004$	19,50% [9,60%; 29,30%] $p=0,0001$	1,97 [1,14; 3,40] $p=0,0157$
II	18/60 (30,0%)	29,67 [18,53; NA]	14/65 (21,5%)	NA [11,47; NA]	1,56 [0,69; 3,51] $p=0,2807$	1,39 [0,76; 2,55] $p=0,2822$	8,50% [-6,80%; 23,80%] $p=0,2786$	0,68 [0,33; 1,40] $p=0,2944$

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
III	4/12 (33,3%)	NA [2,40; NA]	6/14 (42,9%)	5,72 [1,91; NA]	0,67 [0,14; 3,30] p=0,6256	0,78 [0,28; 2,12] p=0,6234	-9,50% [-46,70%; 27,70%] p=0,6158	0,46 [0,13; 1,67] p=0,2395
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0159								
<60 mL/min/1.73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	10/43 (23,3%)	NA [5,78; NA]	0,57 [0,16; 2,06] p=0,3935	0,64 [0,22; 1,83] p=0,4021	-8,40% [-26,90%; 10,00%] p=0,3689	0,34 [0,11; 1,11] p=0,0740
≥60 mL/min/1.73 m ²	63/181 (34,8%)	33,31 [23,16; NA]	28/168 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,61; 4,44] p=0,0001	2,09 [1,41; 3,09] p=0,0002	18,10% [9,20%; 27,10%] p<0,0001	1,56 [1,00; 2,44] p=0,0498
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0306								
Ja	13/50 (26,0%)	29,67 [11,14; NA]	10/46 (21,7%)	8,57 [3,91; NA]	1,26 [0,49; 3,25] p=0,6269	1,20 [0,58; 2,46] p=0,6264	4,30% [-12,80%; 21,30%] p=0,6238	0,49 [0,20; 1,18] p=0,1093
Nein	54/158 (34,2%)	NA [28,12; NA]	28/165 (17,0%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,51; 4,29] p=0,0004	2,01 [1,35; 3,01] p=0,0006	17,20% [7,90%; 26,60%] p=0,0003	1,52 [0,96; 2,41] p=0,0712
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p>								

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason. Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0136. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,25; 1,31]; p=0,1890). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,44 [1,04; 1,98]; p=0,0267). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

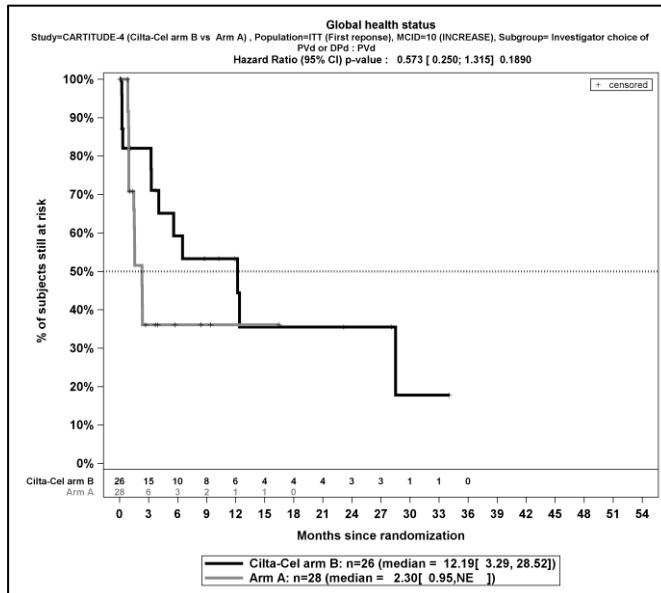
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0011. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,10; 0,89]; p=0,0298). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,63 [1,04; 2,55]; p=0,0327). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ISS Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0136. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,97 [1,14; 3,40]; p=0,0157). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,33; 1,40]; p=0,2944). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,13; 1,67]; p=0,2395). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0159. In der Kategorie *<60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,11; 1,11]; p=0,0740). In der Kategorie *\geq 60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,56 [1,00; 2,44]; p=0,0498). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

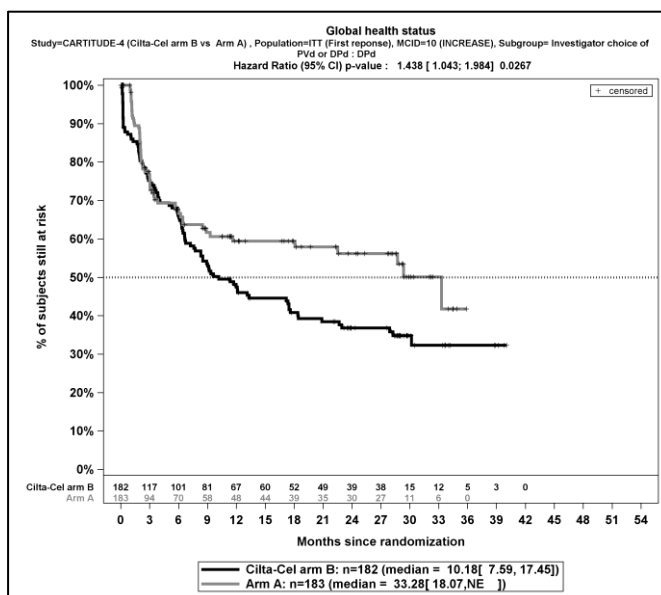
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0306. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,20; 1,18]; p=0,1093). In der Kategorie

Nein zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,52 [0,96; 2,41]; p=0,0712). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



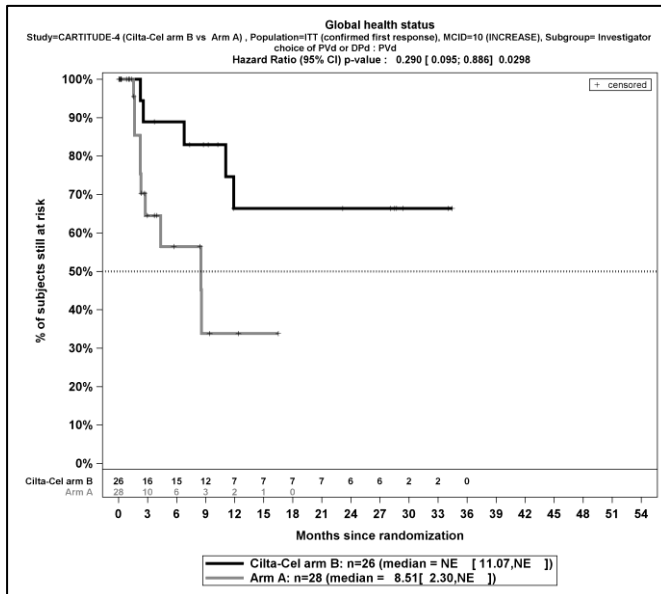
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie Pvd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



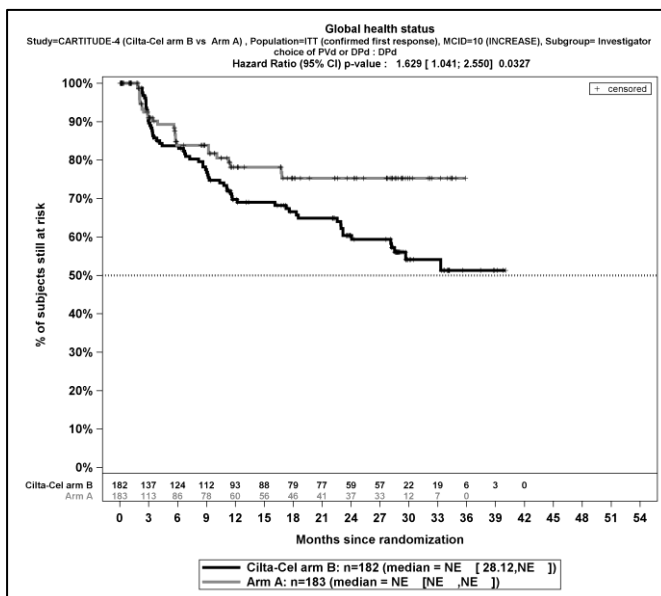
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



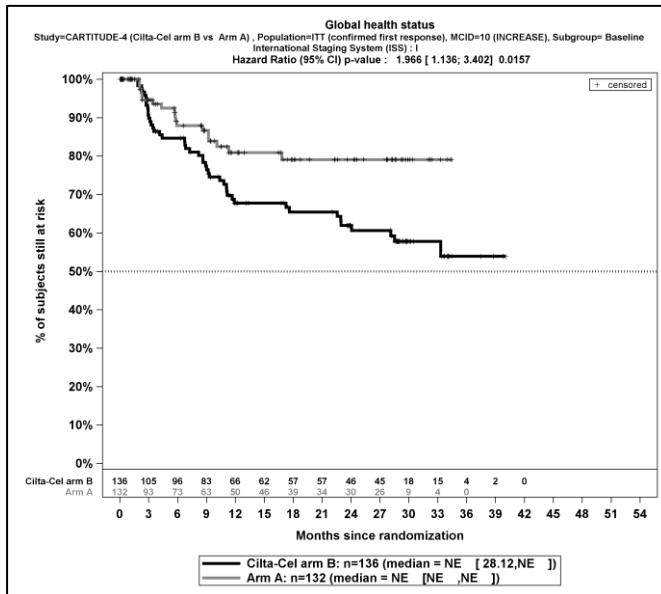
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmals bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie PVD, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



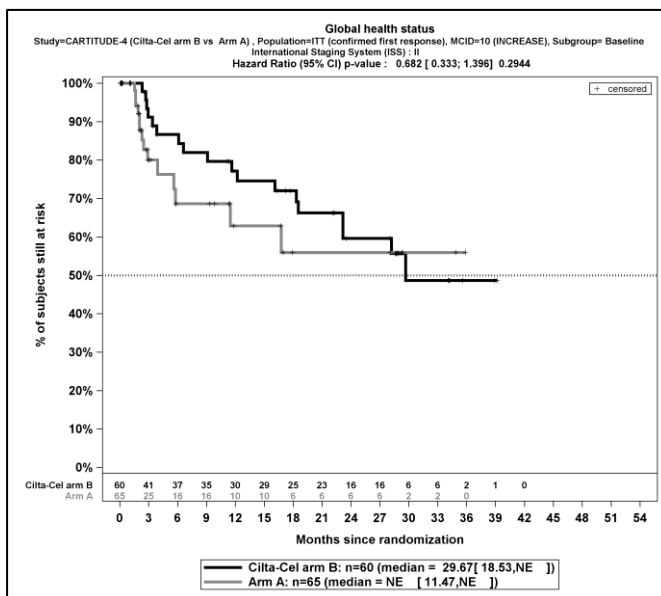
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmals bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



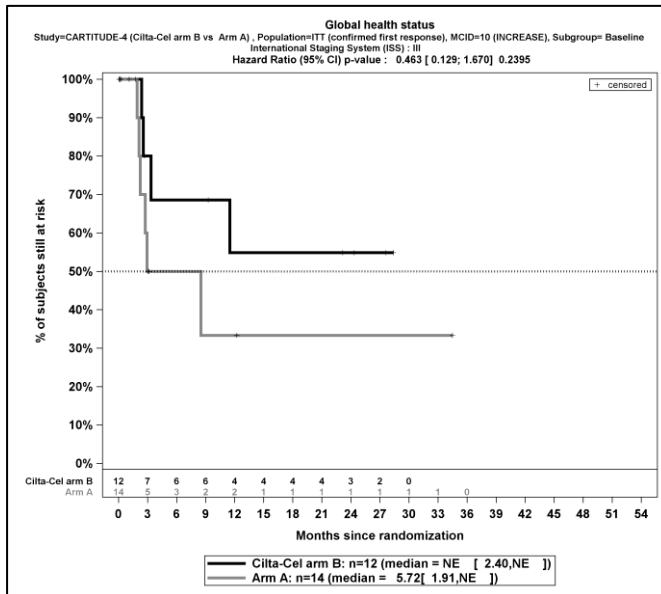
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie I, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



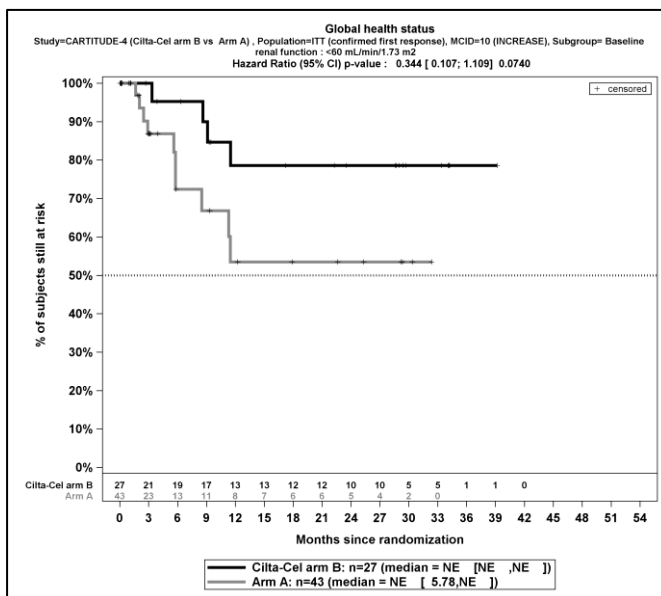
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie II, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



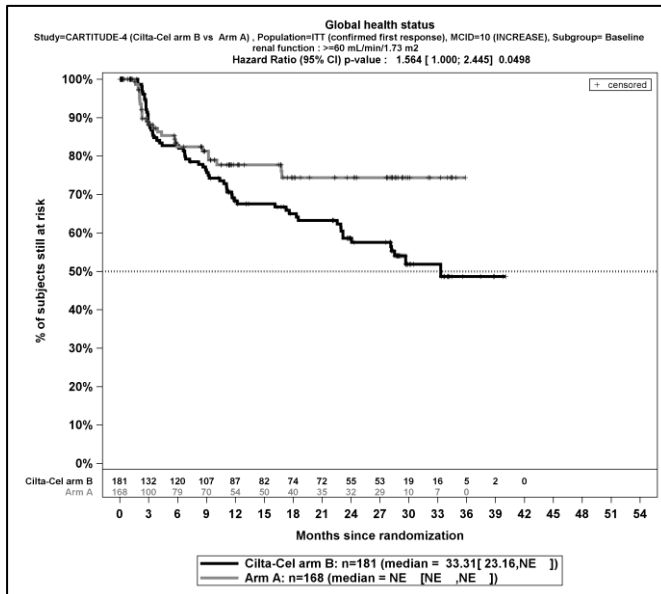
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie III, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



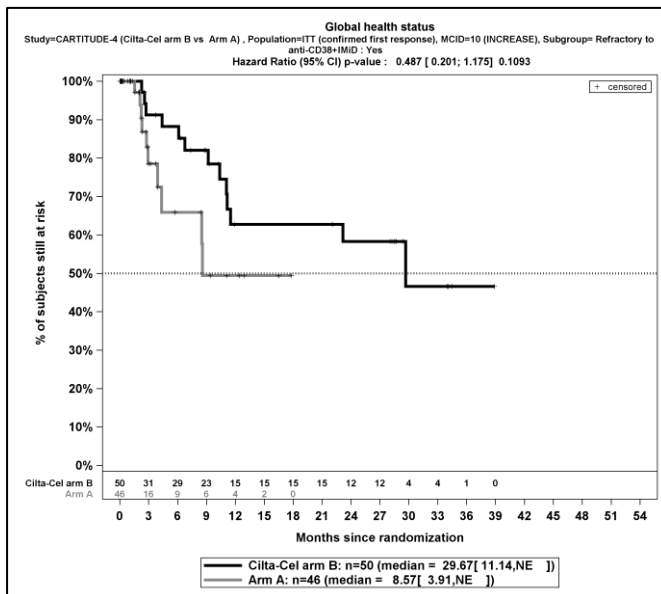
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



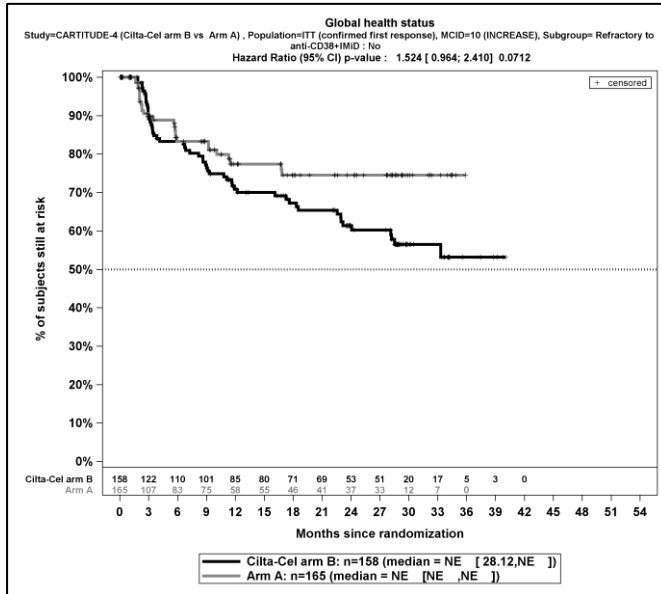
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmals bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*

4.3.1.3.2.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - MySim-Q Total Impact Score – RCT

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Verbesserung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: $p=0,0334$								
Europa	31/128 (24,2%)	NA [NA; NA]	27/129 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,67; 2,17] $p=0,5291$	1,16 [0,73; 1,82] $p=0,5290$	3,30% [-6,90%; 13,50%] $p=0,5281$	0,94 [0,56; 1,59] $p=0,8265$
Nordamerika	15/32 (46,9%)	17,18 [6,34; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	6,18 [1,76; 21,71] $p=0,0028$	3,75 [1,40; 10,07] $p=0,0087$	34,40% [13,60%; 55,10%] $p=0,0012$	2,96 [0,98; 8,93] $p=0,0545$
Andere	26/48 (54,2%)	12,12 [8,35; NA]	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	4,73 [1,93; 11,58] $p=0,0005$	2,71 [1,47; 5,00] $p=0,0014$	34,20% [16,20%; 52,10%] $p=0,0002$	2,41 [1,16; 5,00] $p=0,0181$
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0279$								
PVd	8/26 (30,8%)	28,06 [3,25; NA]	10/28 (35,7%)	22,24 [1,64; 22,24]	0,80 [0,26; 2,49] $p=0,7028$	0,86 [0,40; 1,84] $p=0,7012$	-4,90% [-30,00%; 20,10%] $p=0,6993$	0,51 [0,19; 1,38] $p=0,1841$
DPd	64/182 (35,2%)	NA [22,96; NA]	31/183 (16,9%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,63; 4,35] $p < 0,0001$	2,08 [1,42; 3,02] $p=0,0001$	18,20% [9,40%; 27,00%] $p < 0,0001$	1,77 [1,15; 2,72] $p=0,0093$

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0165								
<60 mL/min/1.73 m ²	6/27 (22,2%)	NA [11,50; NA]	12/43 (27,9%)	NA [3,02; NA]	0,74 [0,24; 2,27] p=0,5989	0,80 [0,34; 1,87] p=0,6010	-5,70% [-26,30%; 14,90%] p=0,5892	0,57 [0,21; 1,53] p=0,2641
≥60 mL/min/1.73 m ²	66/181 (36,5%)	29,37 [22,14; NA]	29/168 (17,3%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,67; 4,54] p<0,0001	2,11 [1,44; 3,10] p=0,0001	19,20% [10,20%; 28,20%] p<0,0001	1,84 [1,19; 2,85] p=0,0065
Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0490								
Europa	16/128 (12,5%)	NA [35,48; NA]	17/129 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,45; 1,96] p=0,8711	0,95 [0,50; 1,79] p=0,8709	-0,70% [-8,90%; 7,50%] p=0,8709	0,65 [0,32; 1,29] p=0,2184
Nordamerika	11/32 (34,4%)	33,97 [22,70; 33,97]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	7,86 [1,58; 39,17] p=0,0055	5,50 [1,32; 22,86] p=0,0190	28,10% [9,70%; 46,60%] p=0,0028	3,38 [0,75; 15,33] p=0,1142
Andere	16/48 (33,3%)	38,64 [17,61; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	3,67 [1,29; 10,40] p=0,0118	2,78 [1,19; 6,50] p=0,0186	21,30% [5,20%; 37,40%] p=0,0094	1,91 [0,74; 4,93] p=0,1819
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0386								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [11,96; NA]	5/28 (17,9%)	NA [5,82; NA]	0,38 [0,07; 2,18] p=0,2710	0,43 [0,09; 2,03] p=0,2871	-10,20% [-27,70%; 7,30%] p=0,2549	0,23 [0,04; 1,23] p=0,0860
DPd	41/182 (22,5%)	NA [34,10; NA]	20/183 (10,9%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,33; 4,23] p=0,0030	2,06 [1,26; 3,38] p=0,0041	11,60% [4,00%; 19,20%] p=0,0027	1,38 [0,80; 2,36] p=0,2453

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0277								
IgG	27/100 (27,0%)	34,10 [33,97; NA]	9/98 (9,2%)	NA [NA; NA]	3,66 [1,62; 8,27] p=0,0012	2,94 [1,46; 5,93] p=0,0026	17,80% [7,40%; 28,20%] p=0,0008	2,10 [0,99; 4,49] p=0,0540
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [28,12; NA]	7/36 (19,4%)	NA [22,37; NA]	0,44 [0,10; 1,89] p=0,2669	0,50 [0,14; 1,76] p=0,2794	-9,80% [-26,40%; 6,80%] p=0,2487	0,42 [0,11; 1,64] p=0,2130
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0343								
<60 mL/min/1.73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	9/43 (20,9%)	NA [13,96; NA]	0,66 [0,18; 2,39] p=0,5249	0,71 [0,24; 2,07] p=0,5286	-6,10% [-24,20%; 12,00%] p=0,5077	0,45 [0,14; 1,47] p=0,1875
≥60 mL/min/1.73 m ²	39/181 (21,5%)	NA [34,10; NA]	16/168 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,61 [1,40; 4,88] p=0,0021	2,26 [1,31; 3,89] p=0,0032	12,00% [4,60%; 19,50%] p=0,0016	1,52 [0,85; 2,74] p=0,1611
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0334. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,56; 1,59]; p=0,8265). In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,96 [0,98; 8,93]; p=0,0545). In der Kategorie *Andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,41 [1,16; 5,00]; p=0,0181). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0279. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,19; 1,38]; p=0,1841). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,77 [1,15; 2,72]; p=0,0093). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0165. In der Kategorie *<60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,21; 1,53]; p=0,2641). In der Kategorie *\geq 60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,84 [1,19; 2,85]; p=0,0065). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

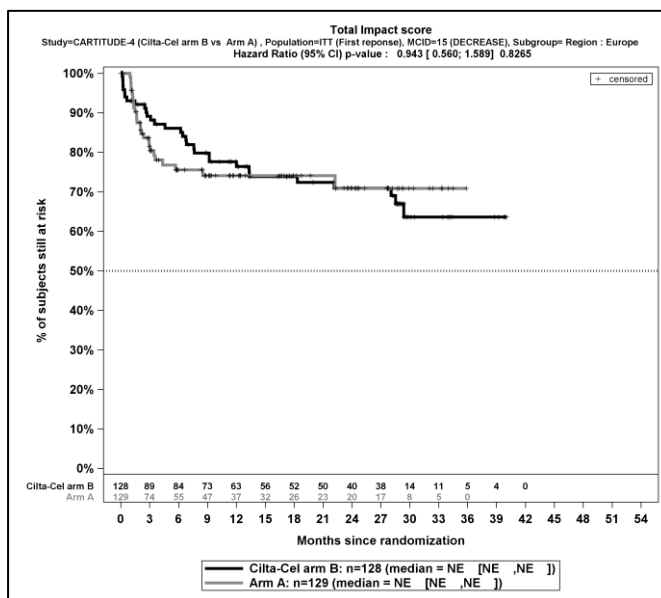
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0490. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,32; 1,29]; p=0,2184). In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,38 [0,75; 15,33]; p=0,1142). In der Kategorie *Andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,91 [0,74; 4,93]; p=0,1819). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0386. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den

Studienarmen (HR=0,23 [0,04; 1,23]; p=0,0860). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,38 [0,80; 2,36]; p=0,2453). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

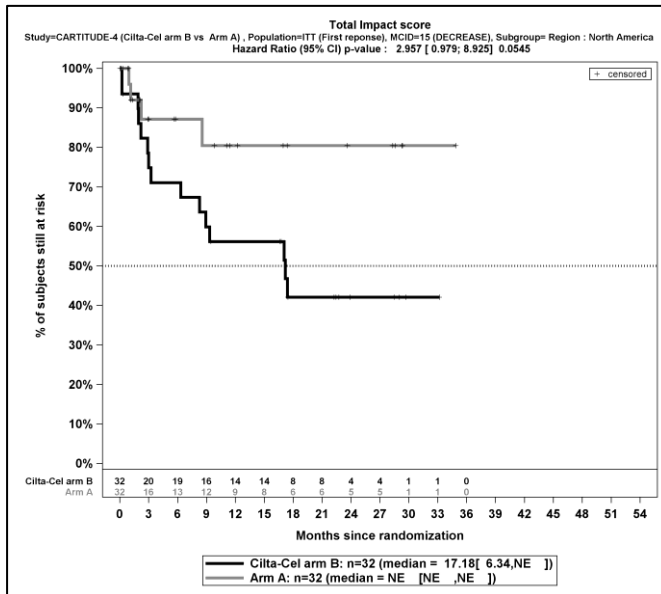
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0277. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,10 [0,99; 4,49]; p=0,0540). In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,11; 1,64]; p=0,2130). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0343. In der Kategorie *<60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,14; 1,47]; p=0,1875). In der Kategorie *≥60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,52 [0,85; 2,74]; p=0,1611). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



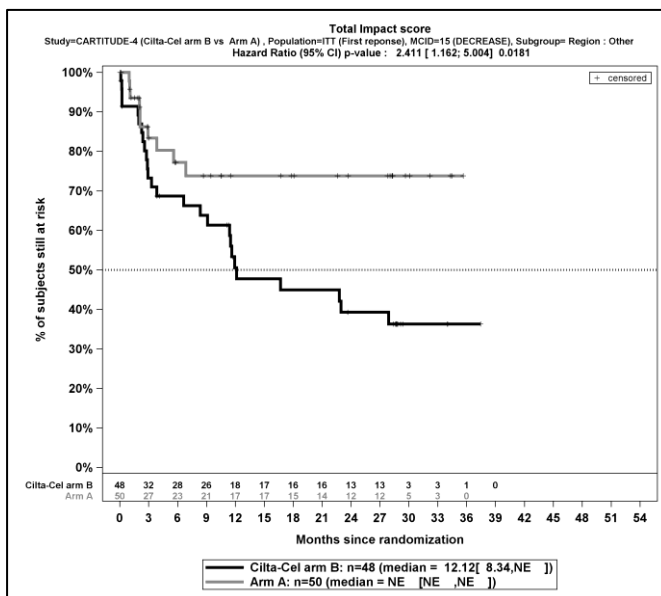
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Region*, Kategorie *Europa*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



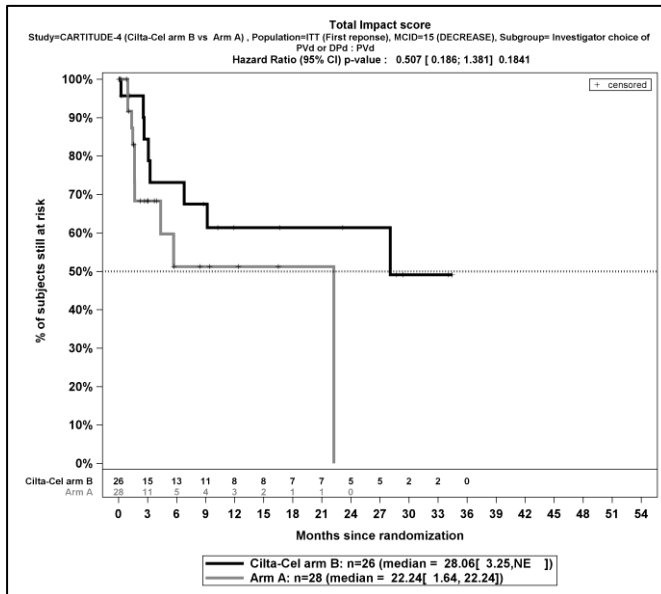
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: Region, Kategorie Nordamerika, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



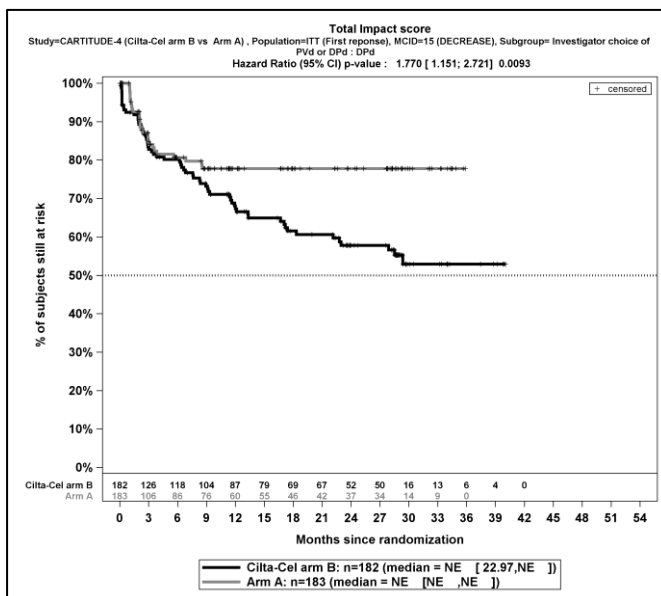
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: Region, Kategorie Andere, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



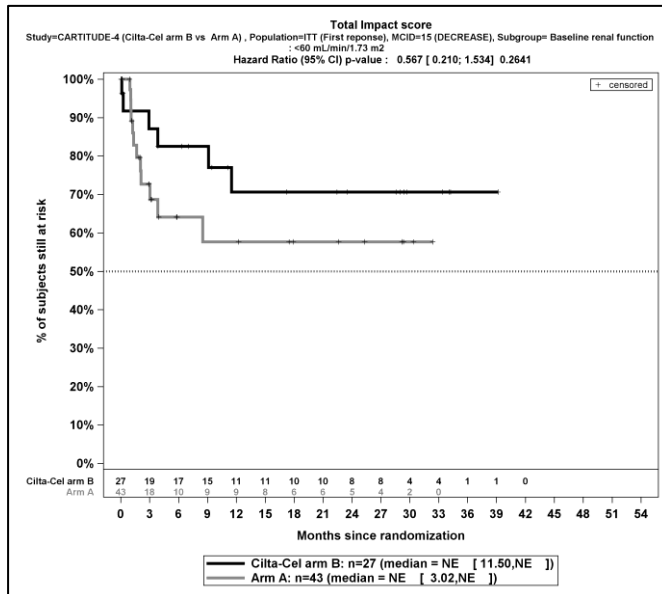
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie PVd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



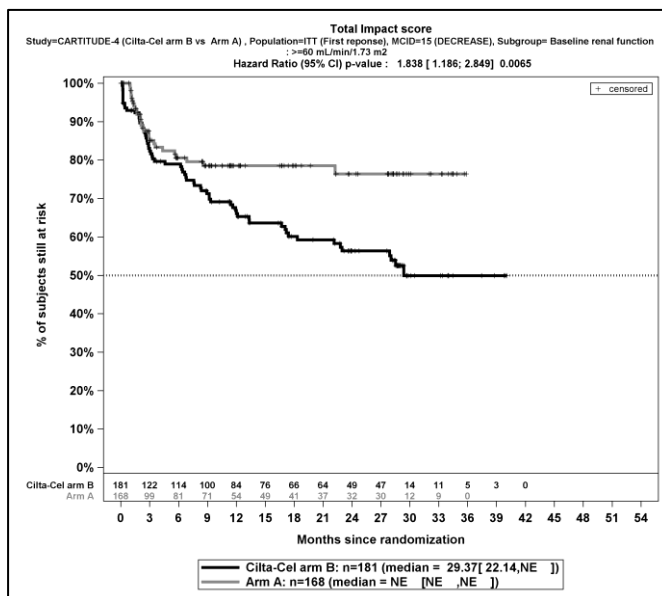
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie DPd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



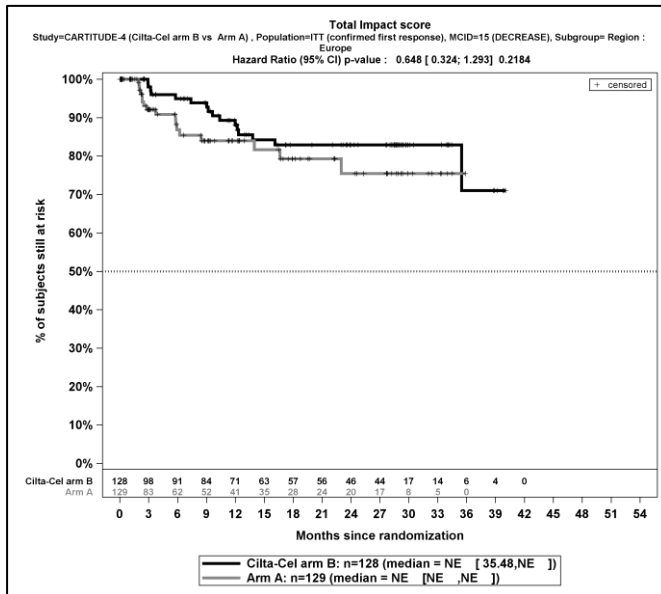
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



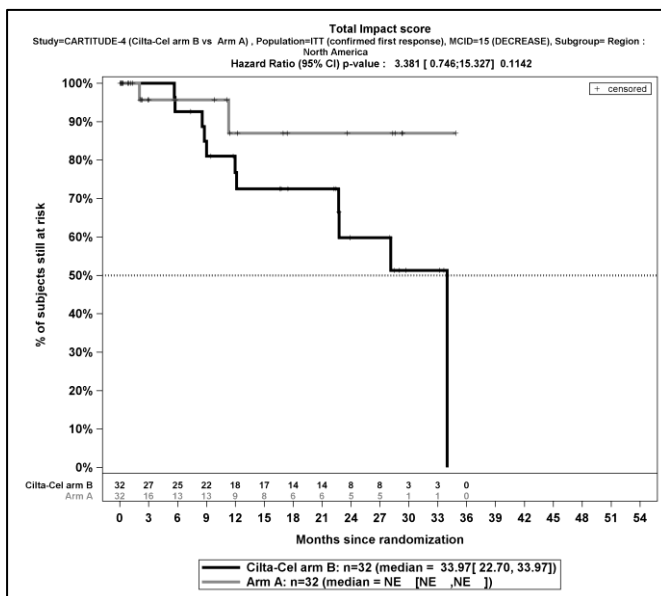
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



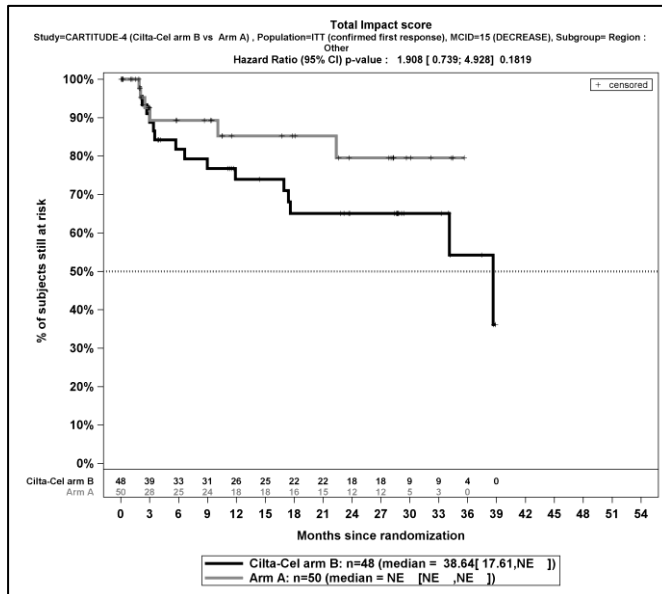
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Region, Kategorie Europa*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



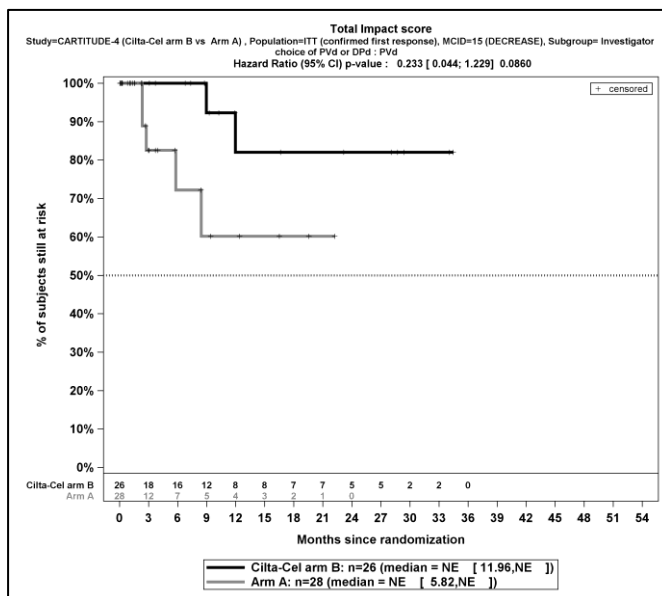
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Region, Kategorie Nordamerika*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



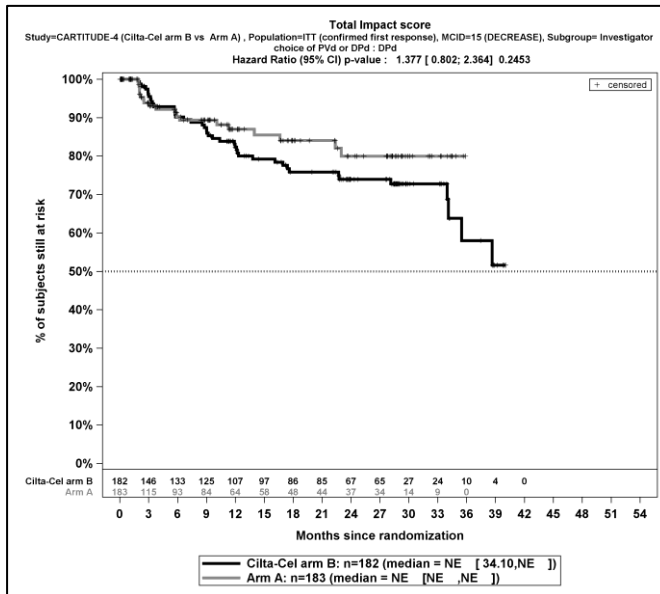
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Kategorie Andere, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



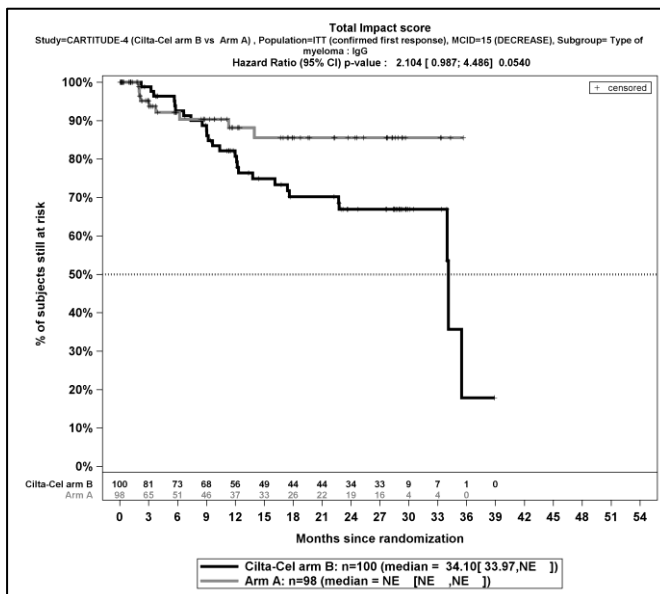
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Kategorie Pvd, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



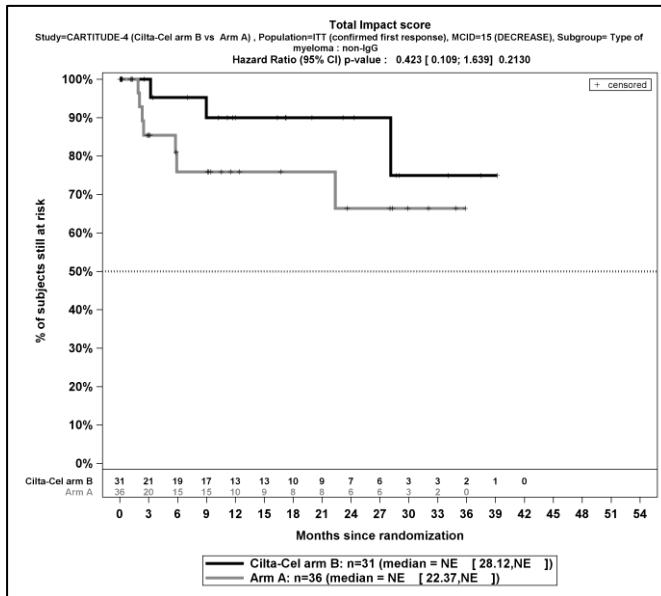
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *DPd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie *CARTITUDE-4*



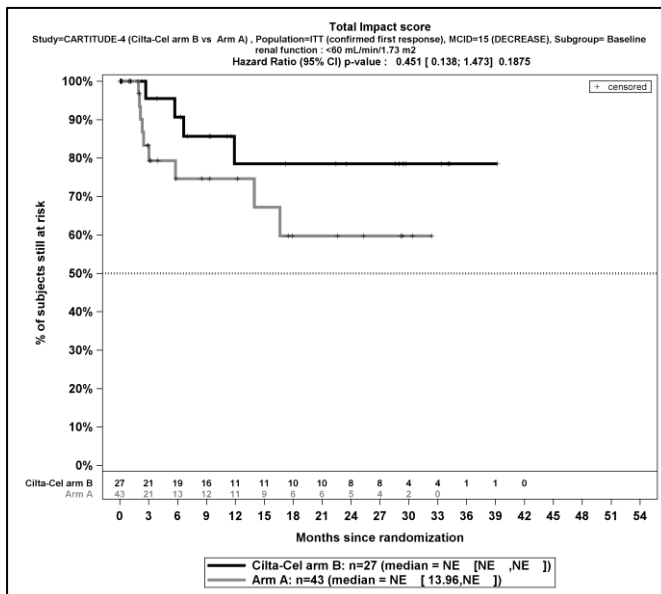
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Myelomtyp*, Kategorie *IgG*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie *CARTITUDE-4*



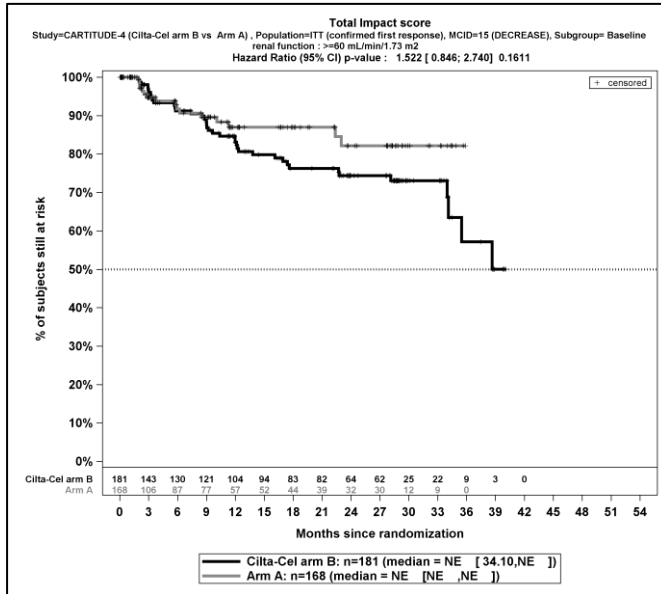
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Myelomtyp, Kategorie Nicht-IgG*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: *Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m²*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Verschlechterung* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Interaktion: $p=0,0079$								
1	21/68 (30,9%)	NA [22,31; NA]	11/68 (16,2%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,01; 5,29] $p=0,0440$	1,91 [1,00; 3,65] $p=0,0503$	14,70% [0,70%; 28,70%] $p=0,0401$	2,04 [0,98; 4,22] $p=0,0566$
2 oder 3	27/140 (19,3%)	NA [NA; NA]	33/143 (23,1%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,45; 1,41] $p=0,4361$	0,84 [0,53; 1,31] $p=0,4365$	-3,80% [-13,30%; 5,70%] $p=0,4345$	0,58 [0,35; 0,98] $p=0,0412$
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,0276$								
Ja	5/30 (16,7%)	NA [18,33; NA]	10/33 (30,3%)	NA [2,10; NA]	0,46 [0,14; 1,55] $p=0,2080$	0,55 [0,21; 1,43] $p=0,2188$	-13,60% [-34,20%; 6,90%] $p=0,1941$	0,31 [0,10; 0,94] $p=0,0377$
Nein	43/178 (24,2%)	NA [NA; NA]	34/178 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,81; 2,24] $p=0,2473$	1,26 [0,85; 1,89] $p=0,2486$	5,10% [-3,50%; 13,60%] $p=0,2457$	1,09 [0,69; 1,72] $p=0,7039$

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Interaktion: p=0,0178								
1	8/68 (11,8%)	NA [NA; NA]	3/68 (4,4%)	NA [NA; NA]	2,89 [0,73; 11,40] p=0,1172	2,67 [0,74; 9,63] p=0,1342	7,40% [-1,70%; 16,40%] p=0,1125	2,42 [0,64; 9,13] p=0,1922
2 oder 3	9/140 (6,4%)	NA [NA; NA]	17/143 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,22; 1,18] p=0,1125	0,54 [0,25; 1,17] p=0,1193	-5,50% [-12,10%; 1,20%] p=0,1093	0,36 [0,16; 0,82] p=0,0145
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refractory to PI+IMiD, Interaktion: p=0,0402								
Ja	7/103 (6,8%)	NA [NA; NA]	13/96 (13,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,18; 1,22] p=0,1147	0,50 [0,21; 1,21] p=0,1228	-6,70% [-15,10%; 1,60%] p=0,1153	0,33 [0,13; 0,82] p=0,0180
Nein	10/105 (9,5%)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,59; 4,43] p=0,3414	1,56 [0,62; 3,96] p=0,3449	3,40% [-3,70%; 10,60%] p=0,3437	1,28 [0,49; 3,38] p=0,6143
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0331								
Ja	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	8/46 (17,4%)	NA [8,74; NA]	0,30 [0,07; 1,22] p=0,0816	0,34 [0,10; 1,22] p=0,0992	-11,40% [-24,20%; 1,40%] p=0,0806	0,14 [0,03; 0,55] p=0,0050
Nein	14/158 (8,9%)	NA [NA; NA]	12/165 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,56; 2,77] p=0,6006	1,22 [0,58; 2,55] p=0,6007	1,60% [-4,40%; 7,50%] p=0,6005	0,99 [0,46; 2,14] p=0,9733

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0230								
Ja	2/30 (6,7%)	NA [23,85; NA]	8/33 (24,2%)	9,40 [6,24; NA]	0,22 [0,04; 1,15] p=0,0586	0,28 [0,06; 1,19] p=0,0849	-17,60% [-34,70%; -0,40%] p=0,0443	0,10 [0,02; 0,50] p=0,0052
Nein	15/178 (8,4%)	NA [NA; NA]	12/178 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,58; 2,80] p=0,5487	1,25 [0,60; 2,59] p=0,5491	1,70% [-3,80%; 7,20%] p=0,5479	1,00 [0,47; 2,15] p=0,9958
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl der vorangegangenen Therapielinien* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0079. In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,04 [0,98; 4,22]; p=0,0566). In der Kategorie *2 oder 3* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,58 [0,35; 0,98]; p=0,0412). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0276. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,10; 0,94]; p=0,0377). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,69; 1,72]; p=0,7039). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

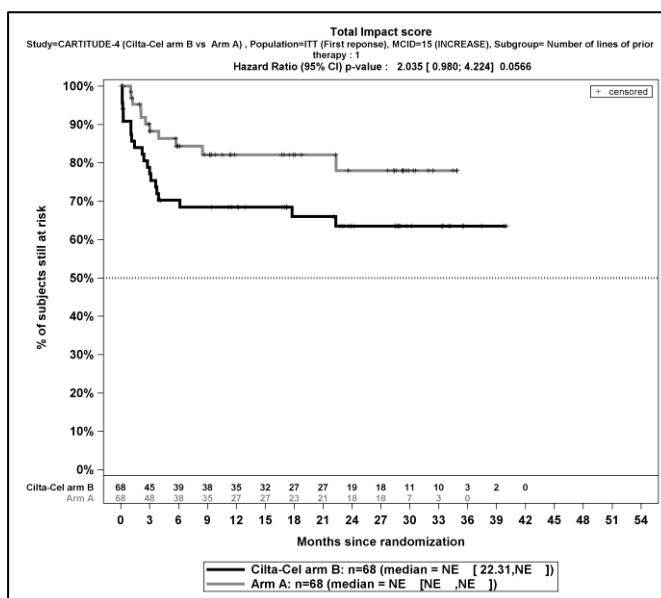
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl der vorangegangenen Therapielinien* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0178. In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,42 [0,64; 9,13]; p=0,1922). In der Kategorie *2 oder 3* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,16; 0,82]; p=0,0145). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI und IMiD* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0402. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,13; 0,82]; p=0,0180). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,28 [0,49; 3,38]; p=0,6143). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0331. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,14 [0,03; 0,55]; p=0,0050). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den

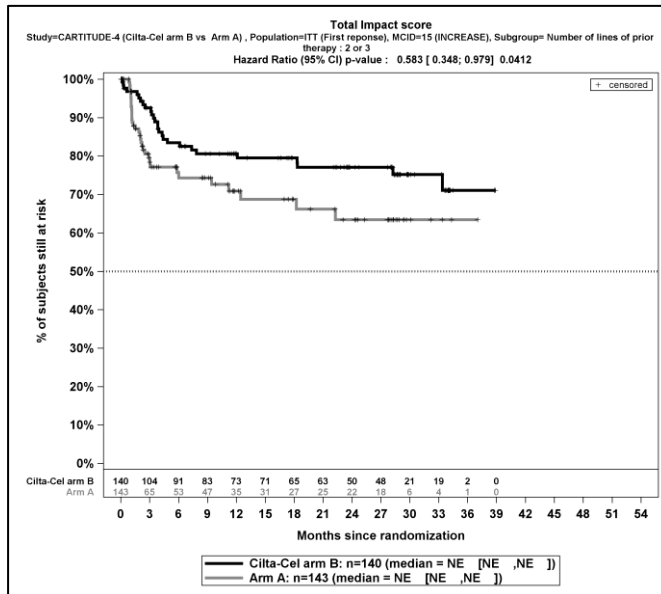
Studienarmen (HR=0,99 [0,46; 2,14]; p=0,9733). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0230. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,10 [0,02; 0,50]; p=0,0052). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,47; 2,15]; p=0,9958). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



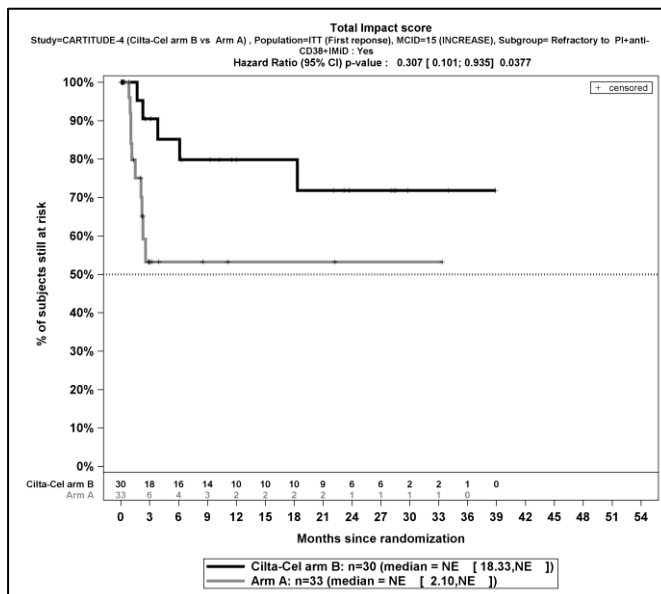
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 1, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



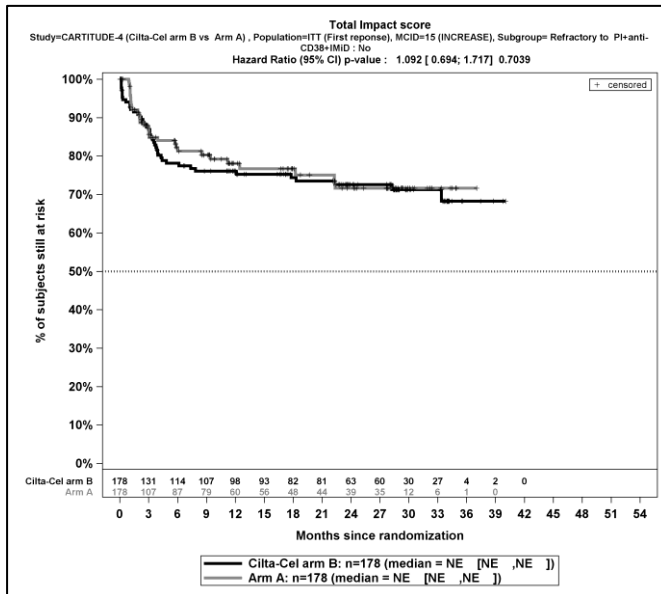
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 2 oder 3, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



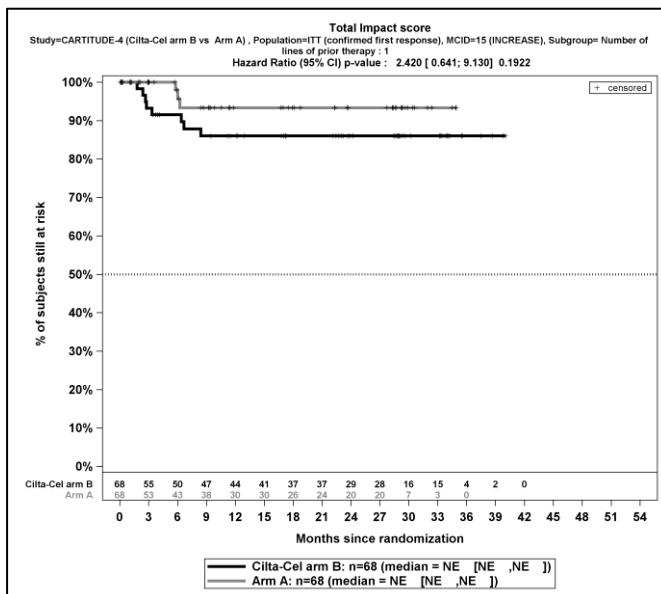
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



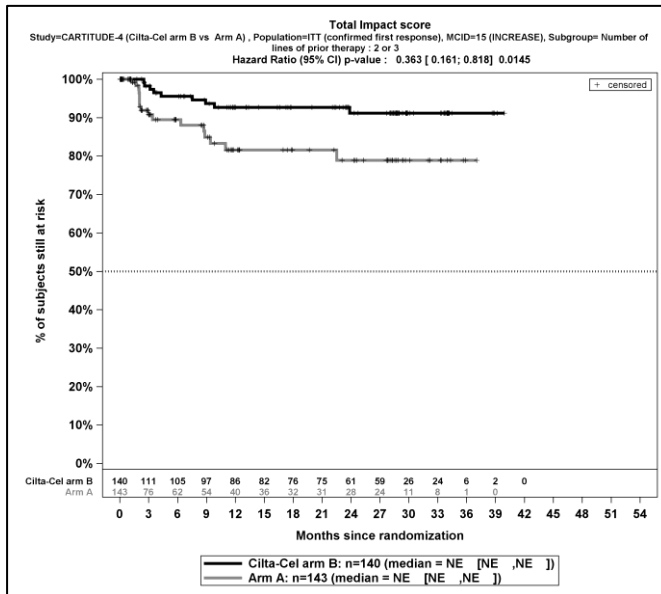
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



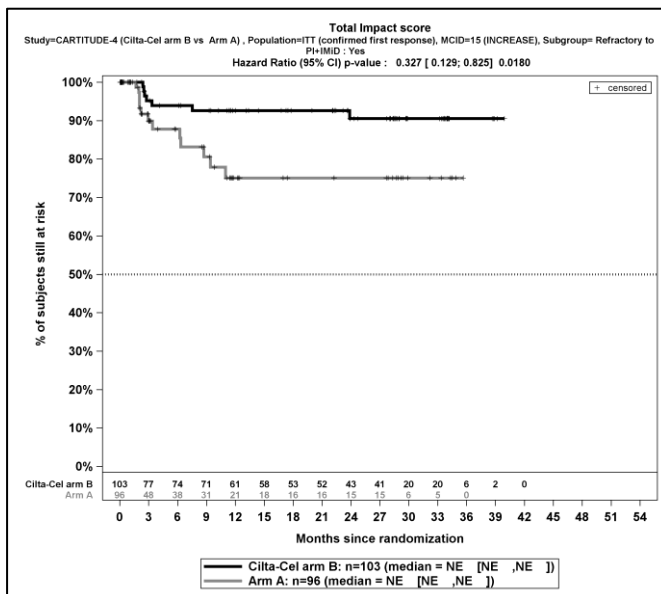
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 1, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



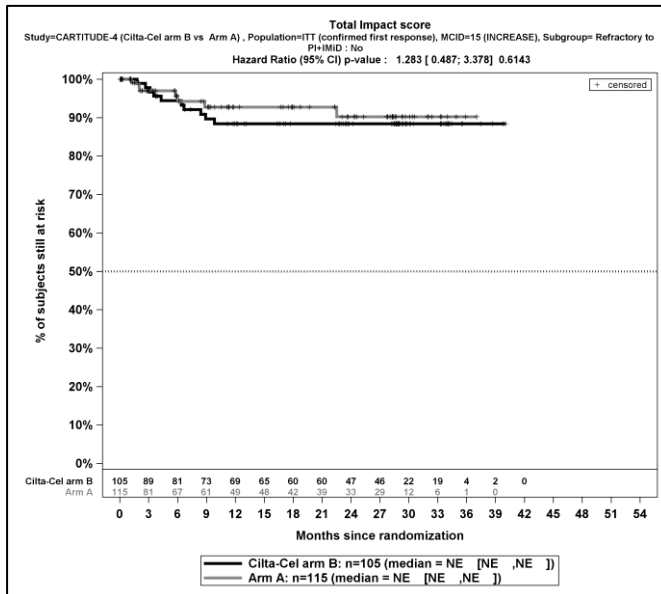
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 2 oder 3, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



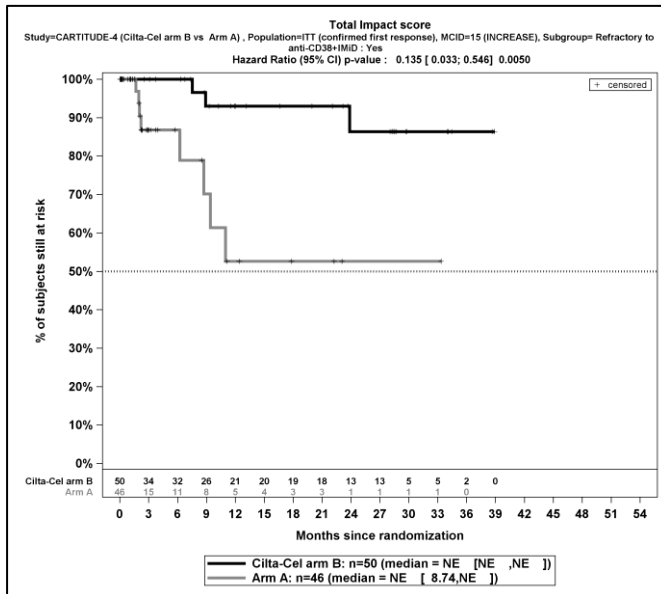
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



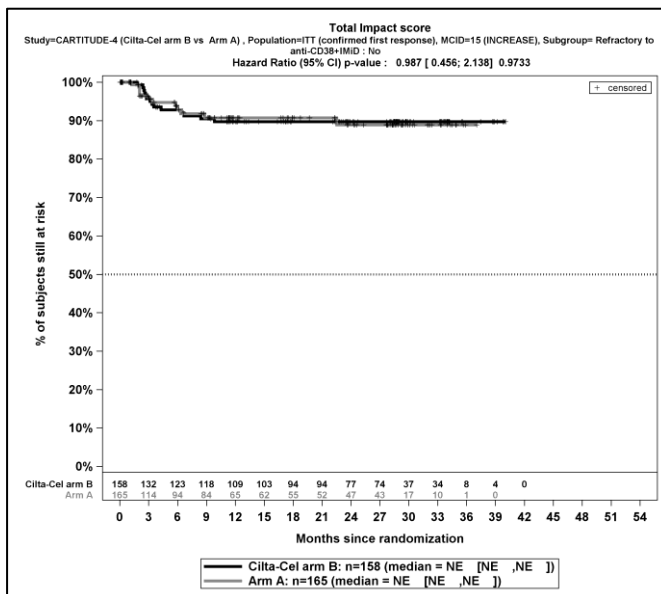
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



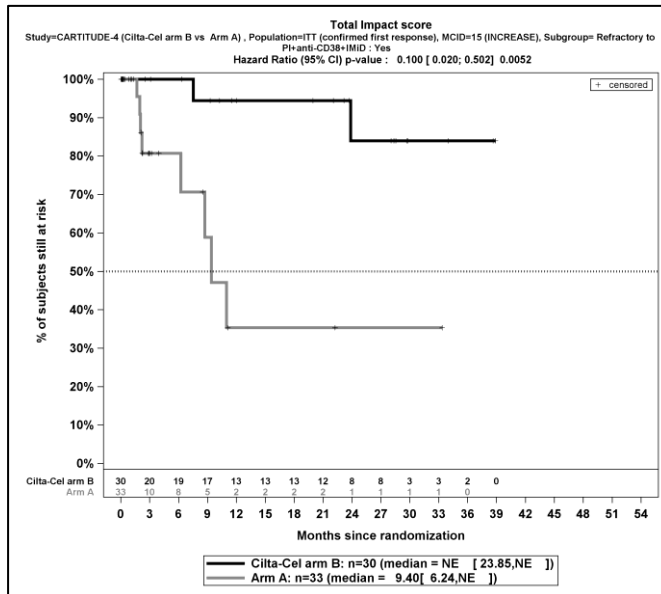
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



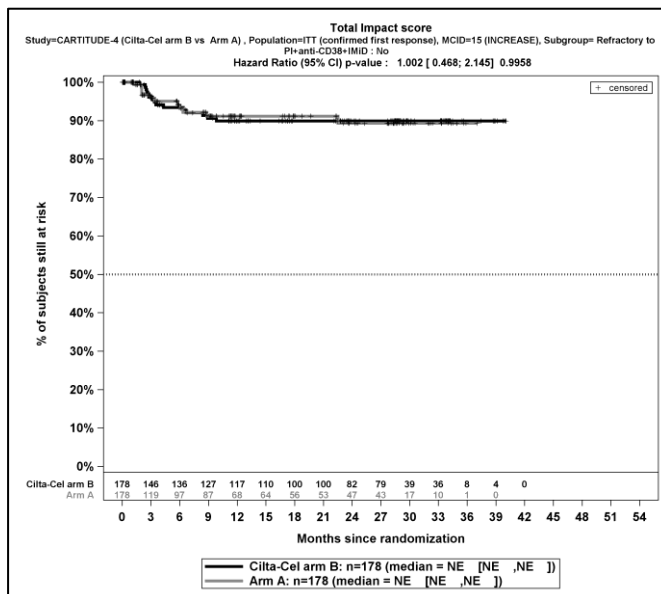
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*

4.3.1.3.2.1.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.2.1.4.1 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Jegliche UE* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

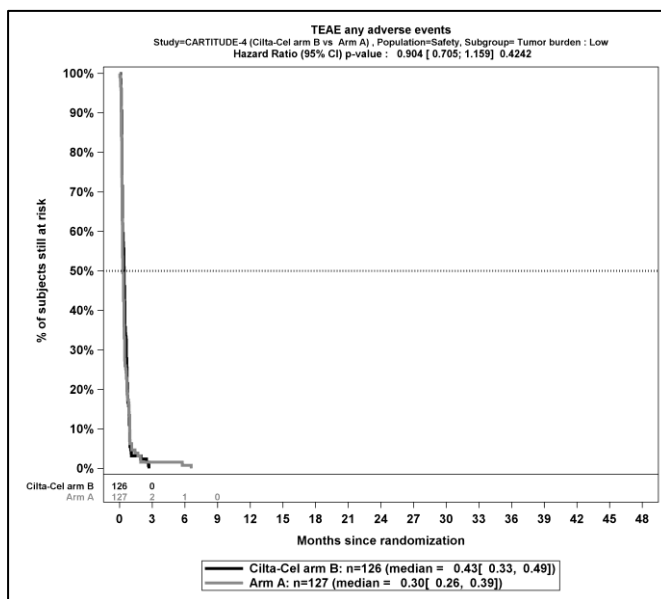
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE								
Jegliche UE, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0321								
Niedrig	126/126 (100,0%)	0,43 [0,33; 0,49]	127/127 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 [0,70; 1,16] p=0,4242
Intermediär	52/52 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,43]	52/52 (100,0%)	0,28 [0,20; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0251
Hoch	30/30 (100,0%)	0,21 [0,16; 0,30]	29/29 (100,0%)	0,30 [0,16; 0,49]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,45 [0,85; 2,48] p=0,1703
Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0259								
Männlich	116/116 (100,0%)	0,39 [0,30; 0,49]	122/122 (100,0%)	0,28 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,73 [0,56; 0,94] p=0,0165
Weiblich	92/92 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,39]	86/86 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2785
a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-								

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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>Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

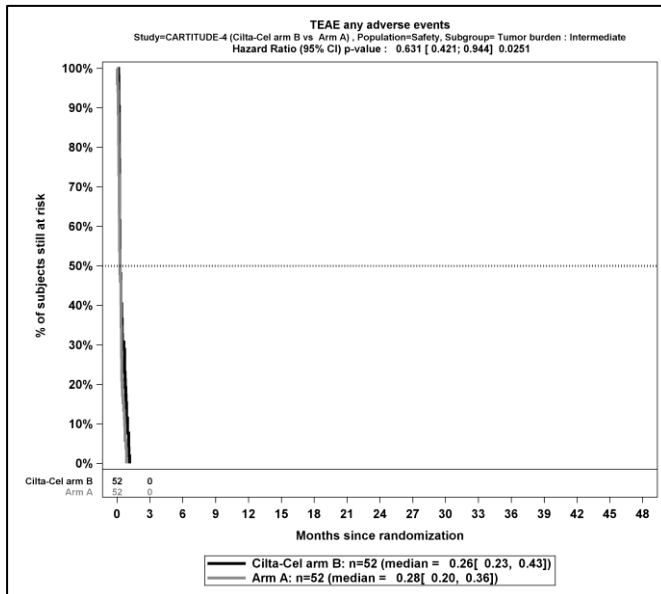
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE* in der Analyse der Subgruppe *Tumorlast* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0321. In der Kategorie *Niedrig* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,70; 1,16]; p=0,4242). In der Kategorie *Intermediär* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,42; 0,94]; p=0,0251). In der Kategorie *Hoch* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,45 [0,85; 2,48]; p=0,1703). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0259. In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,73 [0,56; 0,94]; p=0,0165). In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,88; 1,59]; p=0,2785). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



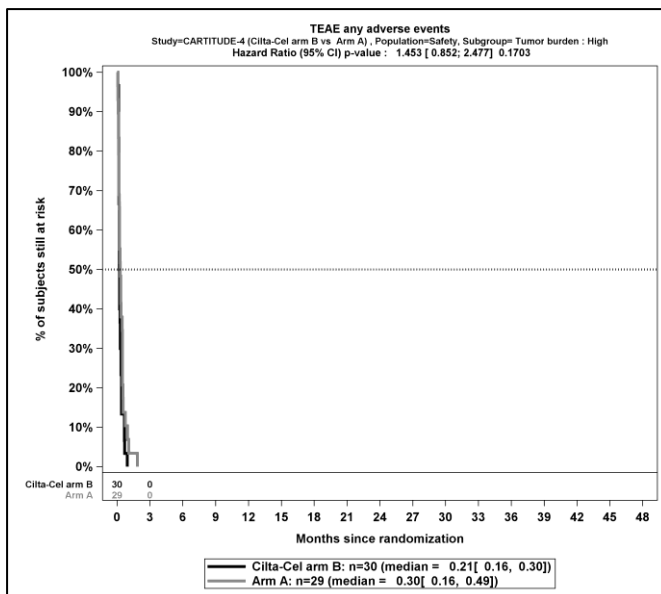
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Subgruppe: *Tumorlast*, Kategorie *Niedrig*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



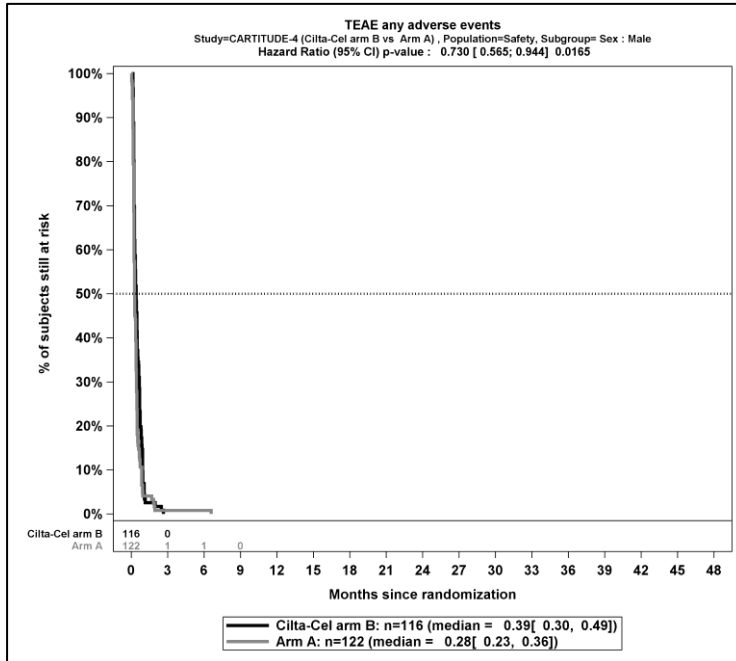
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE, Subgruppe: Tumorlast, Kategorie Intermediär, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



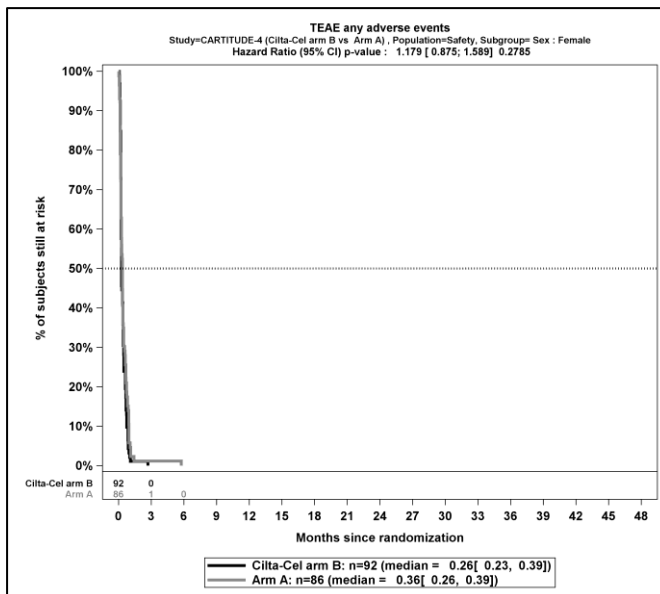
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE, Subgruppe: Tumorlast, Kategorie Hoch, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Kategorie Männlich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Kategorie Weiblich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

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

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: $p=0,0465$								
I	131/136 (96,3%)	0,85 [0,82; 0,92]	126/131 (96,2%)	0,85 [0,82; 0,89]	1,04 [0,29; 3,68] $p=0,9520$	1,00 [0,95; 1,05] $p=0,9519$	0,10% [-4,40%; 4,70%] $p=0,9519$	1,00 [0,78; 1,28] $p=0,9930$
II	58/60 (96,7%)	0,76 [0,53; 0,92]	62/63 (98,4%)	0,66 [0,56; 0,72]	0,47 [0,04; 5,30] $p=0,5320$	0,98 [0,93; 1,04] $p=0,5345$	-1,70% [-7,20%; 3,70%] $p=0,5332$	0,77 [0,53; 1,10] $p=0,1526$
III	12/12 (100,0%)	0,38 [0,13; 0,85]	14/14 (100,0%)	0,79 [0,33; 1,81]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,03 [0,90; 4,58] $p=0,0872$
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: $p=0,0029$								
<60 mL/min/1.73 m ²	25/27 (92,6%)	0,76 [0,49; 0,92]	42/42 (100,0%)	0,61 [0,43; 0,69]	NA [NA; NA] NA	0,93 [0,83; 1,03] $p=0,1574$	-7,40% [-17,30%; 2,50%] $p=0,1416$	0,52 [0,31; 0,88] $p=0,0143$
≥ 60 mL/min/1.73 m ²	176/181 (97,2%)	0,85 [0,72; 0,92]	160/166 (96,4%)	0,85 [0,82; 0,85]	1,32 [0,40; 4,41] $p=0,6514$	1,01 [0,97; 1,05] $p=0,6529$	0,90% [-2,90%; 4,60%] $p=0,6526$	1,08 [0,87; 1,34] $p=0,4953$

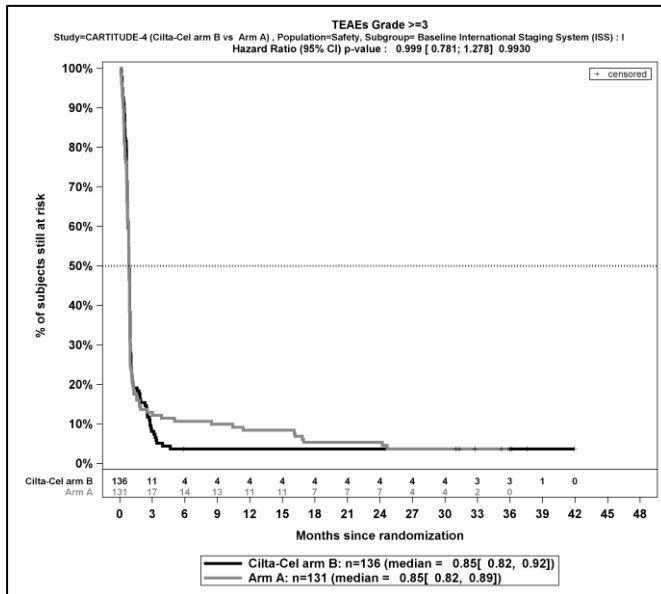
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0278								
Ja	102/103 (99,0%)	0,76 [0,66; 0,85]	90/93 (96,8%)	0,82 [0,69; 0,85]	3,40 [0,35; 33,27] p=0,2661	1,02 [0,98; 1,07] p=0,2795	2,30% [-1,80%; 6,30%] p=0,2763	1,21 [0,91; 1,62] p=0,1943
Nein	99/105 (94,3%)	0,89 [0,79; 0,95]	112/115 (97,4%)	0,82 [0,66; 0,85]	0,44 [0,11; 1,81] p=0,2465	0,97 [0,92; 1,02] p=0,2549	-3,10% [-8,40%; 2,20%] p=0,2517	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0593
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0231								
Ja	30/30 (100,0%)	0,62 [0,46; 0,82]	29/31 (93,5%)	0,72 [0,49; 0,85]	NA [NA; NA] NA	1,07 [0,97; 1,17] p=0,1574	6,50% [-2,20%; 15,10%] p=0,1437	1,63 [0,95; 2,79] p=0,0733
Nein	171/178 (96,1%)	0,85 [0,79; 0,92]	173/177 (97,7%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,56 [0,16; 1,97] p=0,3638	0,98 [0,95; 1,02] p=0,3633	-1,70% [-5,30%; 1,90%] p=0,3622	0,86 [0,70; 1,06] p=0,1689
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Analyse der Subgruppe *ISS Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0465. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,78; 1,28]; p=0,9930). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,53; 1,10]; p=0,1526). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,03 [0,90; 4,58]; p=0,0872). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0029. In der Kategorie *<60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,52 [0,31; 0,88]; p=0,0143). In der Kategorie *≥ 60 mL/min/1.73 m²* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,87; 1,34]; p=0,4953). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

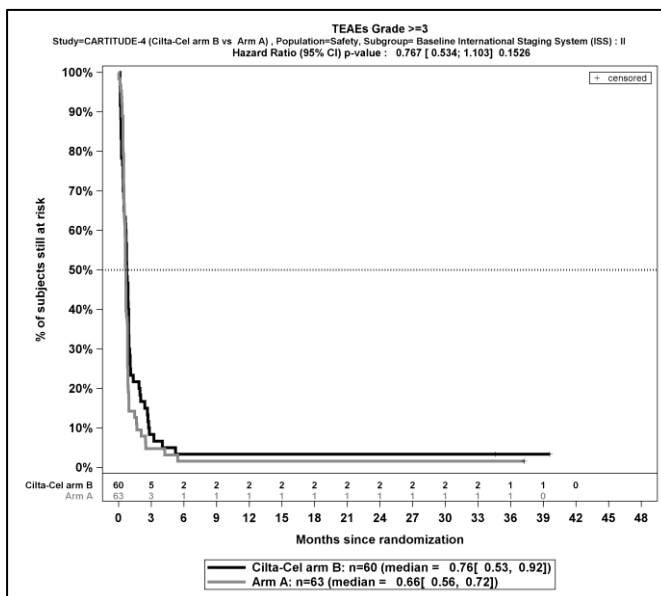
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI und IMiD* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0278. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,91; 1,62]; p=0,1943). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,59; 1,01]; p=0,0593). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0231. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,63 [0,95; 2,79]; p=0,0733). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,70; 1,06]; p=0,1689). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



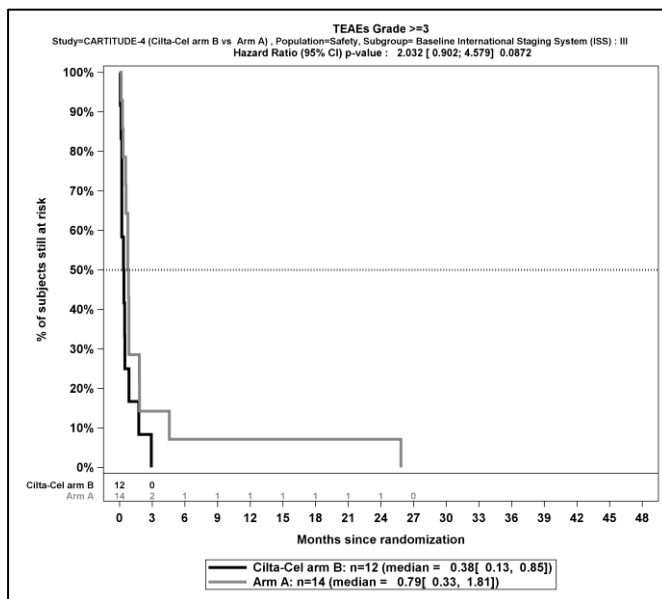
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie I, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



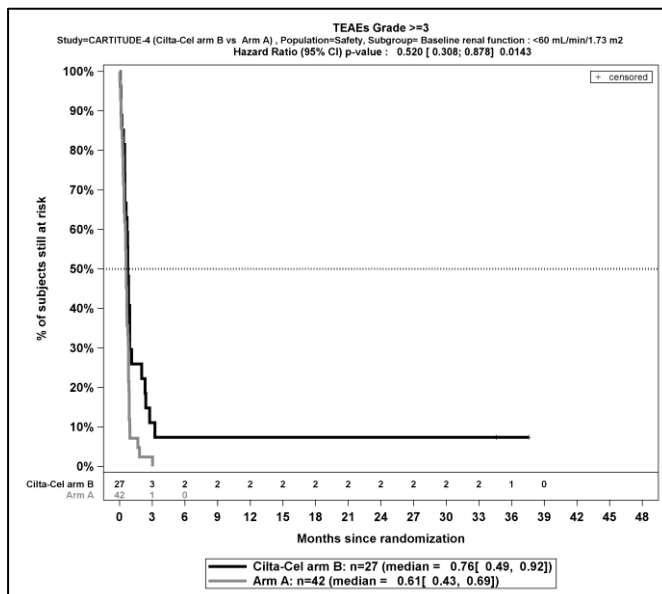
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie II, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



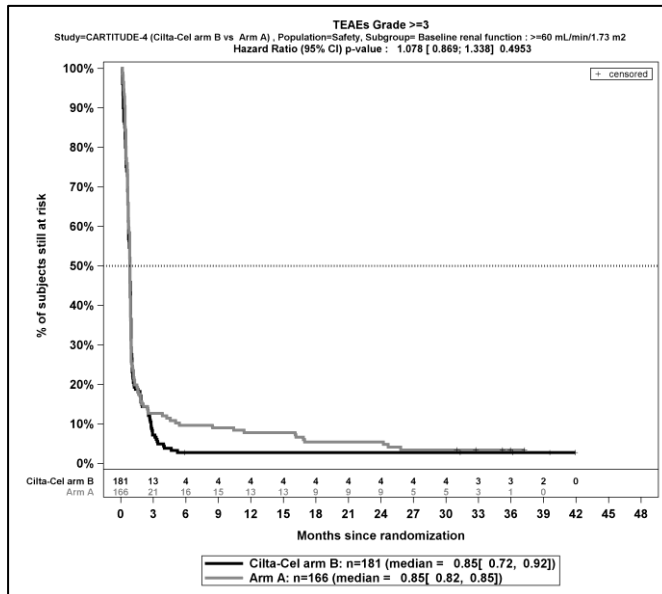
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Subgruppe: ISS Stadium, Kategorie III, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



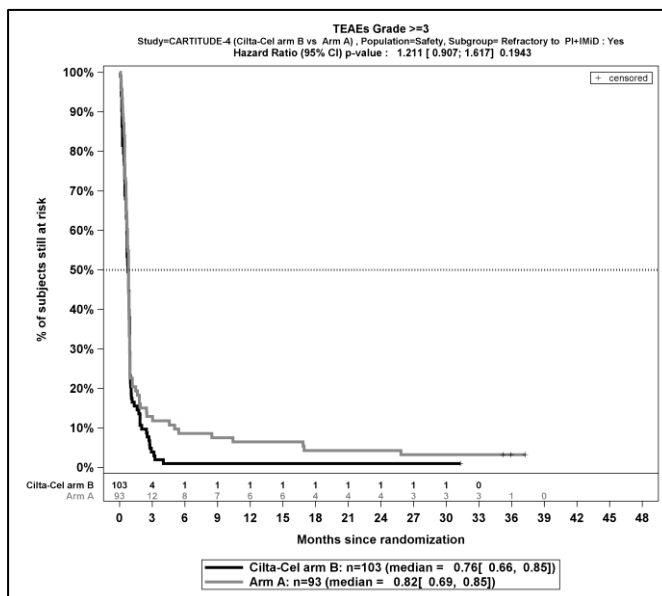
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie <60 mL/min/1.73 m2, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



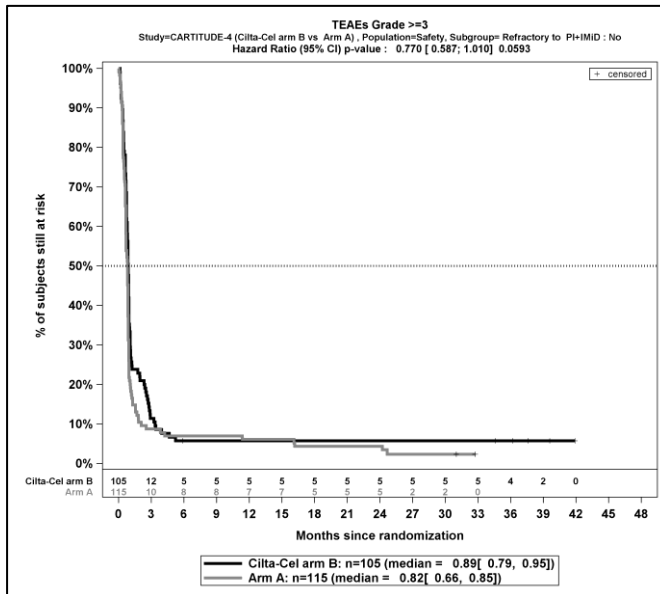
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Nierenfunktion, Kategorie ≥ 60 mL/min/1.73 m², ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



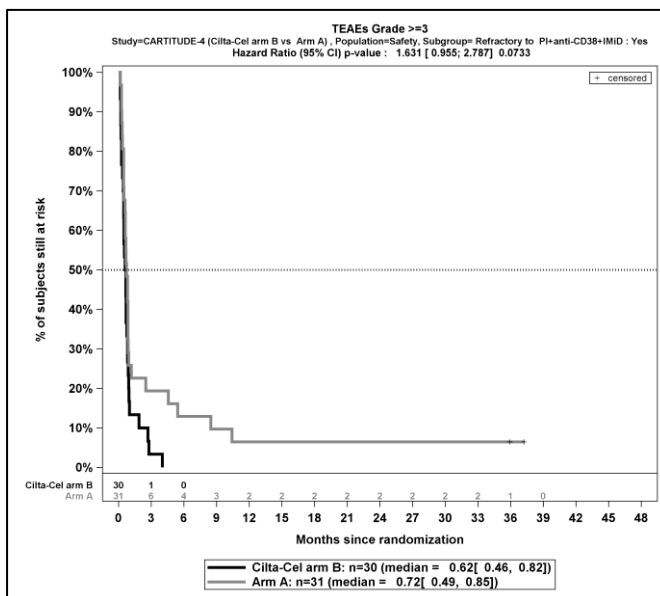
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



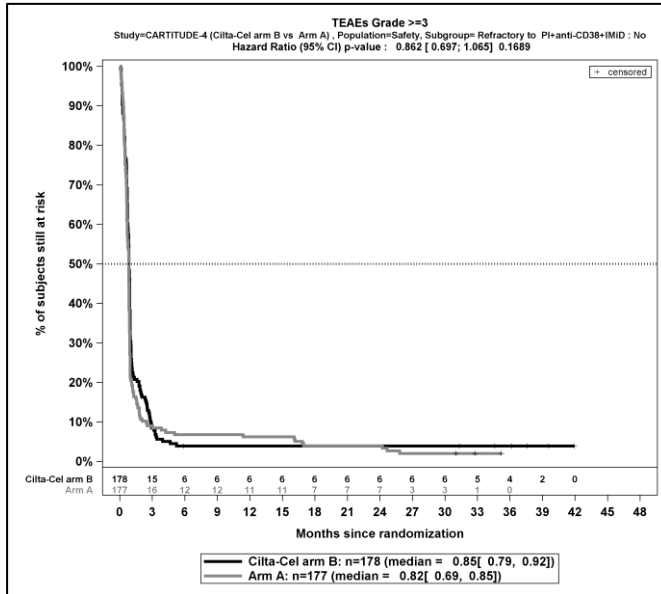
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

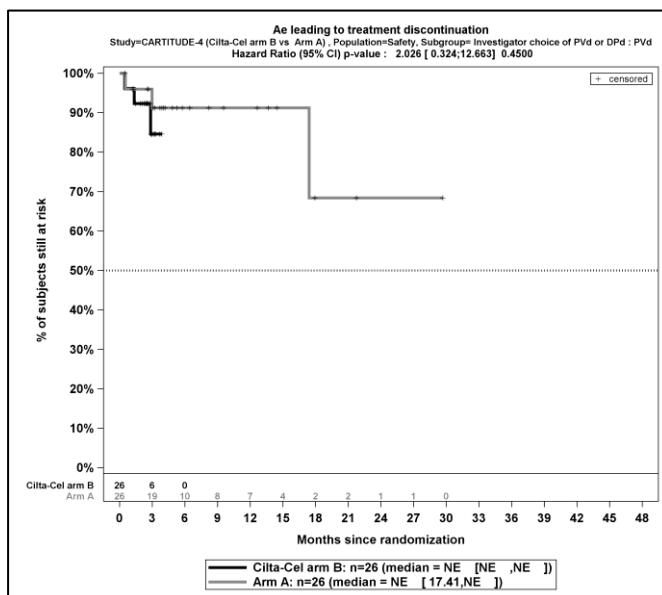
Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,0265$								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5%)	NA [17,41; NA]	1,00 [0,18; 5,48] $p=1,0000$	1,00 [0,22; 4,50] $p=1,0000$	0,00% [-17,40%; 17,40%] $p=1,0000$	2,03 [0,32; 12,66] $p=0,4500$
DPd	3/182 (1,6%)	NA [NA; NA]	41/182 (22,5%)	NA [37,19; NA]	0,06 [0,02; 0,19] $p < 0,0001$	0,07 [0,02; 0,23] $p < 0,0001$	-20,90% [-27,20%; -14,50%] $p < 0,0001$	0,27 [0,08; 0,95] $p=0,0419$
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: $p=0,0434$								
Ja	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	6/34 (17,6%)	NA [10,71; NA]	0,47 [0,12; 1,81] $p=0,2654$	0,52 [0,16; 1,68] $p=0,2719$	-8,60% [-23,90%; 6,80%] $p=0,2754$	1,66 [0,35; 7,86] $p=0,5266$
Nein	2/164 (1,2%)	NA [NA; NA]	38/174 (21,8%)	NA [37,19; NA]	0,04 [0,01; 0,19] $p < 0,0001$	0,06 [0,01; 0,23] $p < 0,0001$	-20,60% [-27,00%; -14,30%] $p < 0,0001$	0,20 [0,04; 0,88] $p=0,0331$
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p>								

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

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

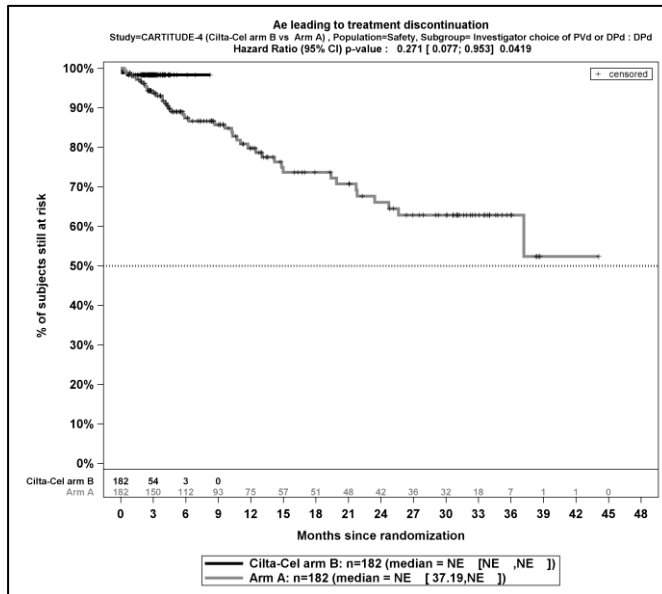
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* (≥ 1 Therapiekomponente) in der Analyse der Subgruppe *Therapieentscheidung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0265. In der Kategorie *PVd* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,03 [0,32; 12,66]; p=0,4500). In der Kategorie *DPd* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,27 [0,08; 0,95]; p=0,0419). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* (≥ 1 Therapiekomponente) in der Analyse der Subgruppe *Extramedulläres Plasmazytom* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0434. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,66 [0,35; 7,86]; p=0,5266). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,20 [0,04; 0,88]; p=0,0331). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



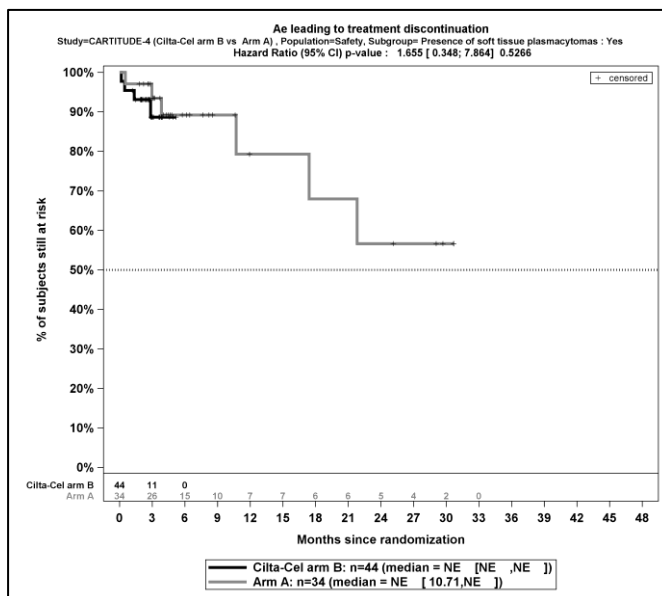
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *PVd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



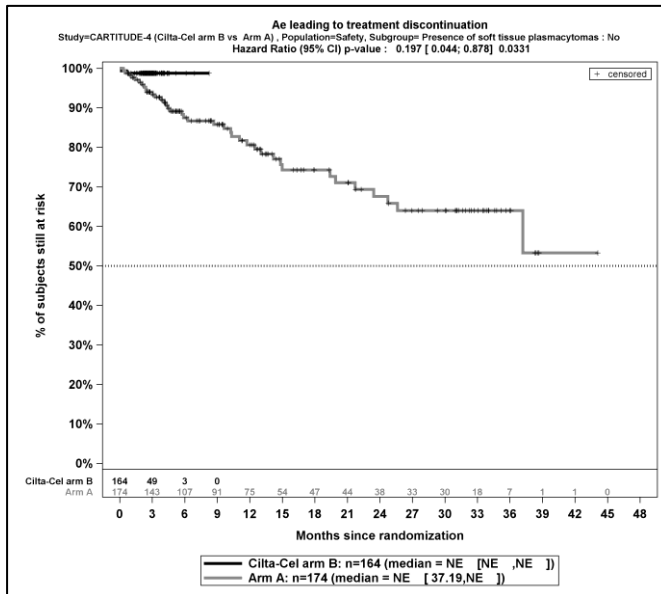
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)*, Subgruppe: *Therapieentscheidung*, Kategorie *DPd*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)*, Subgruppe: *Extramedulläres Plasmazytom*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

4.3.1.3.2.1.4.2 Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC

Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Jegliche unerwünschte Ereignisse - signifikante SOC* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschte Ereignisse								
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Interaktion: $p=0,0174$								
2 oder 3	104/140 (74,3%)	3,35 [3,09; 3,88]	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	47,67 [21,25; 106,94] $p < 0,0001$	13,00 [6,59; 25,66] $p < 0,0001$	68,60% [60,40%; 76,80%] $p < 0,0001$	25,42 [12,32; 52,45] $p < 0,0001$
1	55/68 (80,9%)	3,17 [2,92; 3,35]	14/68 (20,6%)	NA [NA; NA]	16,32 [7,02; 37,92] $p < 0,0001$	3,93 [2,43; 6,35] $p < 0,0001$	60,30% [46,90%; 73,70%] $p < 0,0001$	9,86 [5,30; 18,33] $p < 0,0001$
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: $p=0,0033$								
Nein	82/105 (78,1%)	3,38 [3,19; 3,88]	20/115 (17,4%)	NA [NA; NA]	16,93 [8,68; 33,03] $p < 0,0001$	4,49 [2,98; 6,77] $p < 0,0001$	60,70% [50,20%; 71,20%] $p < 0,0001$	9,34 [5,65; 15,45] $p < 0,0001$
Ja	77/103 (74,8%)	3,09 [2,96; 3,38]	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	134,75 [30,99; 586,00] $p < 0,0001$	34,76 [8,79; 137,56] $p < 0,0001$	72,60% [63,70%; 81,50%] $p < 0,0001$	71,66 [17,52; 293,16] $p < 0,0001$
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: $p=0,0213$								
Ja	153/203 (75,4%)	2,60 [2,37; 2,83]	116/202 (57,4%)	4,60 [2,33; 18,27]	2,27 [1,49; 3,47] $p=0,0001$	1,31 [1,14; 1,51] $p=0,0002$	17,90% [8,90%; 27,00%] $p < 0,0001$	1,44 [1,13; 1,83] $p=0,0035$
Nein	1/5 (20,0%)	NA [3,45; NA]	5/6 (83,3%)	0,90 [0,26; NA]	0,05 [0,00; 1,07] $p=0,0452$	0,24 [0,04; 1,44] $p=0,1180$	-63,30% [-100,00%; -17,30%] $p=0,0007$	0,15 [0,02; 1,28] $p=0,0824$

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,0439								
Nein	149/203 (73,4%)	2,63 [2,43; 2,86]	117/198 (59,1%)	3,88 [2,14; 11,96]	1,91 [1,25; 2,91] p=0,0025	1,24 [1,08; 1,43] p=0,0028	14,30% [5,20%; 23,50%] p=0,0022	1,31 [1,02; 1,67] p=0,0321
Ja	5/5 (100,0%)	0,95 [0,33; 2,73]	4/10 (40,0%)	NA [0,20; NA]	NA [NA; NA] NA	2,50 [1,17; 5,34] p=0,0180	60,00% [29,60%; 90,40%] p=0,0001	4,14 [0,95; 17,98] p=0,0580
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0477								
Nein	86/178 (48,3%)	NA [4,07; NA]	63/177 (35,6%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,10; 2,59] p=0,0153	1,36 [1,06; 1,74] p=0,0165	12,70% [2,50%; 22,90%] p=0,0143	1,48 [1,07; 2,05] p=0,0183
Ja	19/30 (63,3%)	1,94 [0,59; NA]	8/31 (25,8%)	NA [NA; NA]	4,97 [1,66; 14,84] p=0,0034	2,45 [1,27; 4,73] p=0,0073	37,50% [14,40%; 60,60%] p=0,0015	3,29 [1,43; 7,53] p=0,0049
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0156								
Hochrisiko	68/123 (55,3%)	4,17 [3,09; NA]	37/131 (28,2%)	NA [NA; NA]	3,14 [1,87; 5,29] p<0,0001	1,96 [1,43; 2,68] p<0,0001	27,00% [15,40%; 38,70%] p<0,0001	2,31 [1,55; 3,45] p<0,0001
Standardrisiko	33/69 (47,8%)	NA [3,12; NA]	32/69 (46,4%)	NA [10,35; NA]	1,06 [0,54; 2,07] p=0,8651	1,03 [0,72; 1,47] p=0,8646	1,40% [-15,20%; 18,10%] p=0,8646	1,07 [0,66; 1,73] p=0,7976

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0220								
Niedrig	57/126 (45,2%)	NA [4,40; NA]	48/127 (37,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,82; 2,25] p=0,2305	1,20 [0,89; 1,61] p=0,2315	7,40% [-4,70%; 19,60%] p=0,2283	1,27 [0,86; 1,87] p=0,2212
Intermediär	29/52 (55,8%)	4,17 [2,46; NA]	18/52 (34,6%)	NA [28,88; NA]	2,38 [1,08; 5,25] p=0,0310	1,61 [1,03; 2,51] p=0,0357	21,20% [2,50%; 39,80%] p=0,0266	1,88 [1,04; 3,39] p=0,0361
Hoch	19/30 (63,3%)	2,66 [0,59; NA]	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	8,29 [2,46; 27,98] p=0,0004	3,67 [1,58; 8,53] p=0,0025	46,10% [24,00%; 68,10%] p<0,0001	4,79 [1,78; 12,86] p=0,0019
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p<0,0001								
Ja	32/103 (31,1%)	NA [NA; NA]	27/93 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,60; 2,03] p=0,7570	1,07 [0,70; 1,64] p=0,7566	2,00% [-10,80%; 14,90%] p=0,7561	1,06 [0,64; 1,78] p=0,8142
Nein	14/105 (13,3%)	NA [NA; NA]	56/115 (48,7%)	23,85 [5,88; NA]	0,16 [0,08; 0,32] p<0,0001	0,27 [0,16; 0,46] p<0,0001	-35,40% [-46,60%; -24,10%] p<0,0001	0,21 [0,12; 0,38] p<0,0001
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0420								
Weiß	8/157 (5,1%)	NA [NA; NA]	24/157 (15,3%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,13; 0,69] p=0,0029	0,33 [0,15; 0,72] p=0,0051	-10,20% [-16,80%; -3,60%] p=0,0025	0,29 [0,13; 0,65] p=0,0027
Andere	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,36; 11,93] p=0,4023	2,00 [0,38; 10,44] p=0,4110	3,90% [-5,20%; 13,00%] p=0,3983	1,98 [0,36; 10,84] p=0,4302
a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-								

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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>Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl der vorangegangenen Therapielinien* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0174. In der Kategorie *2 oder 3* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=25,42 [12,32; 52,45]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=9,86 [5,30; 18,33]; $p < 0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI und IMiD* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0033. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=9,34 [5,65; 15,45]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=71,66 [17,52; 293,16]; $p < 0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit Bortezomib* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0213. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,44 [1,13; 1,83]; $p = 0,0035$). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,15 [0,02; 1,28]; $p = 0,0824$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0439. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,31 [1,02; 1,67]; $p = 0,0321$). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,14 [0,95; 17,98]; $p = 0,0580$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0477. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [1,07; 2,05]; $p = 0,0183$). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den

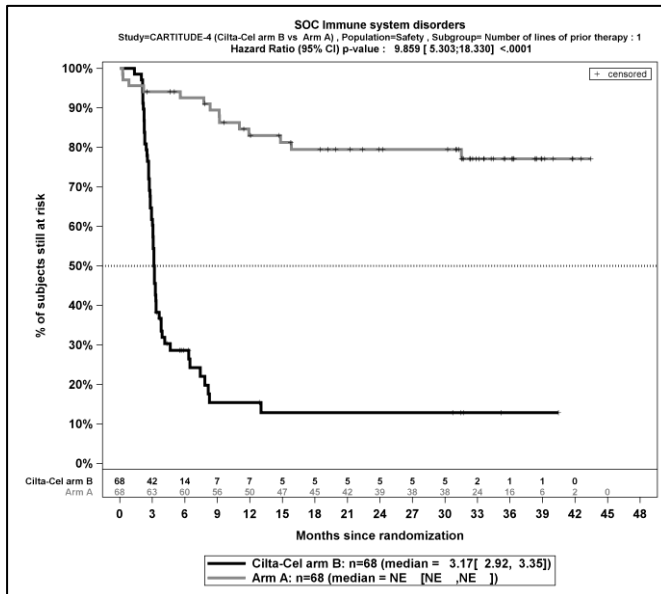
Studienarmen (HR=3,29 [1,43; 7,53]; p=0,0049). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0156. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,31 [1,55; 3,45]; p<0,0001). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,66; 1,73]; p=0,7976). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Tumorlast* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0220. In der Kategorie *Niedrig* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,27 [0,86; 1,87]; p=0,2212). In der Kategorie *Intermediär* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,88 [1,04; 3,39]; p=0,0361). In der Kategorie *Hoch* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,79 [1,78; 12,86]; p=0,0019). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

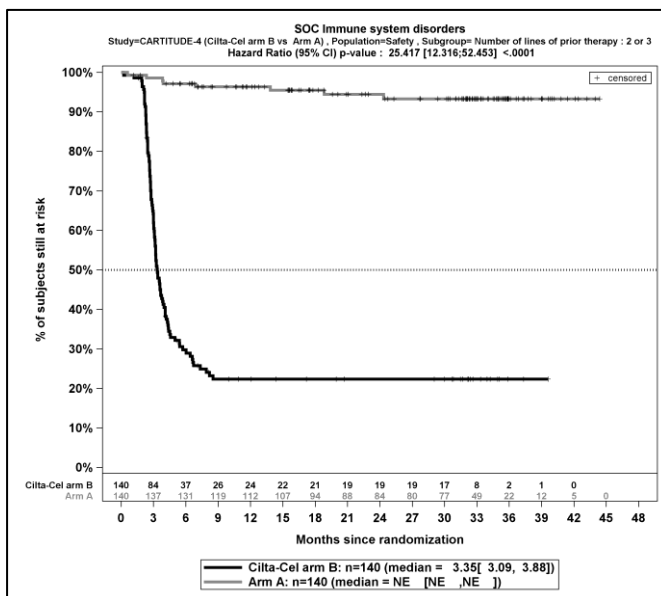
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI und IMiD* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von <0,0001. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,64; 1,78]; p=0,8142). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,21 [0,12; 0,38]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0420. In der Kategorie *Weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,13; 0,65]; p=0,0027). In der Kategorie *Andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,98 [0,36; 10,84]; p=0,4302). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



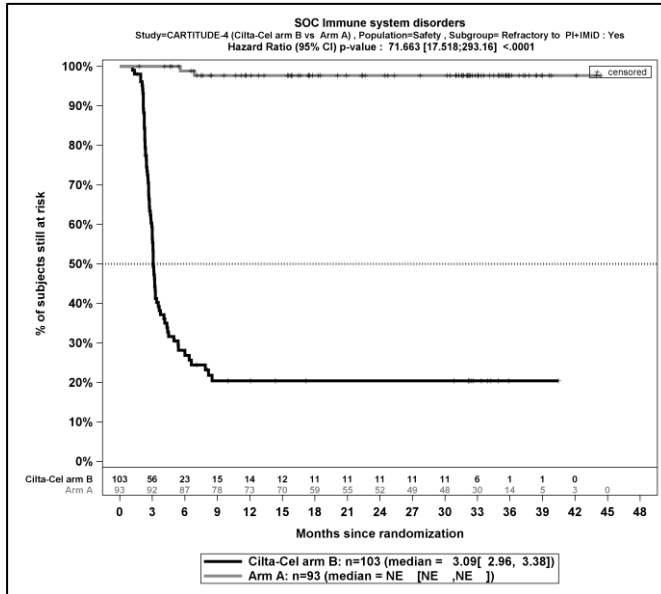
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 1, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



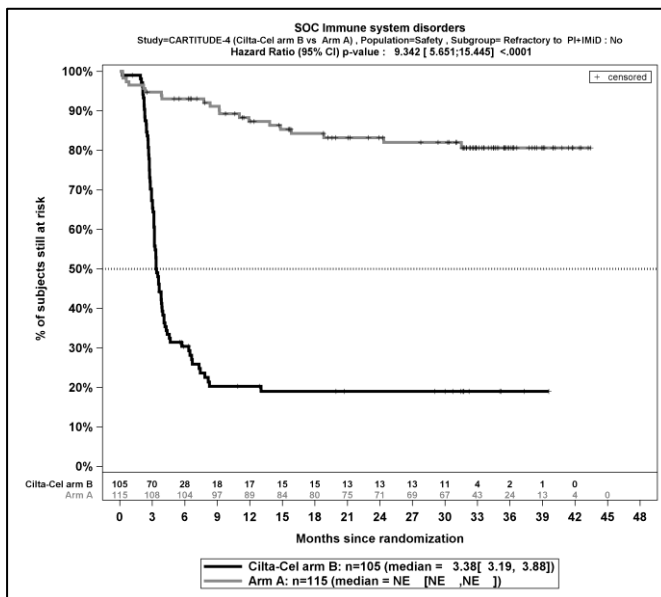
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, Kategorie 2 oder 3, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



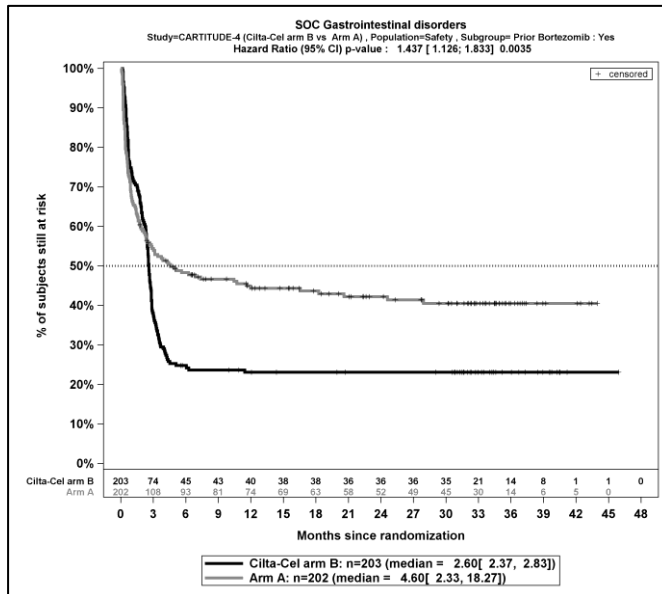
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber PI und IMiD*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4;



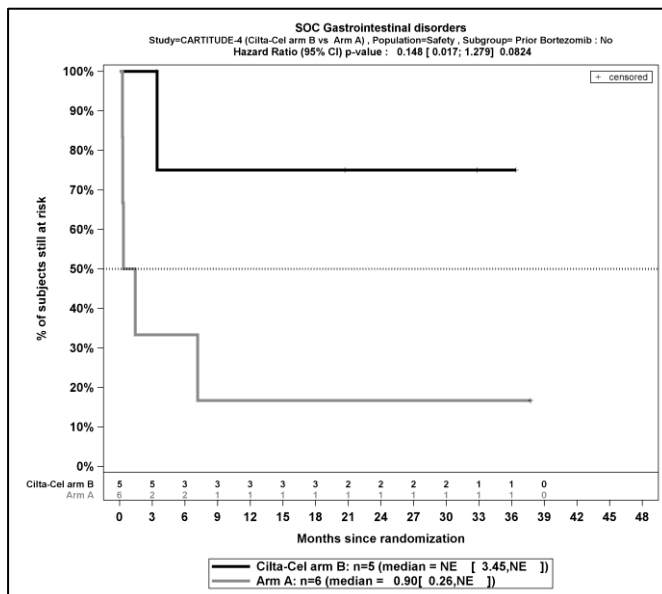
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber PI und IMiD*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



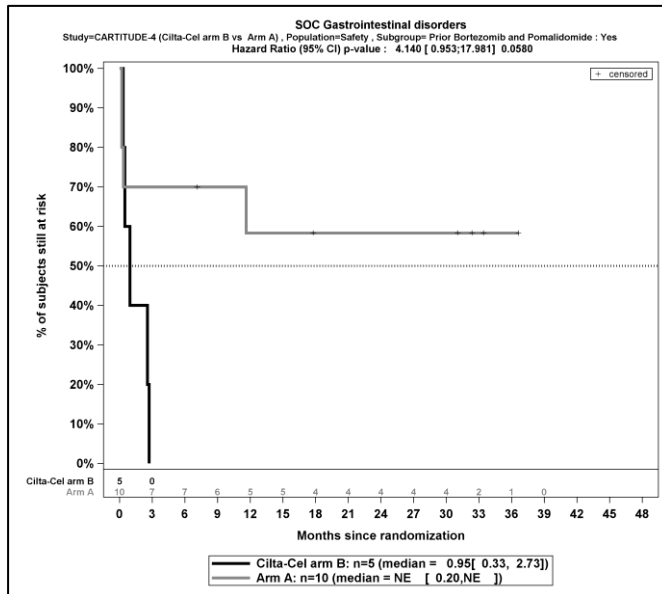
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit Bortezomib*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



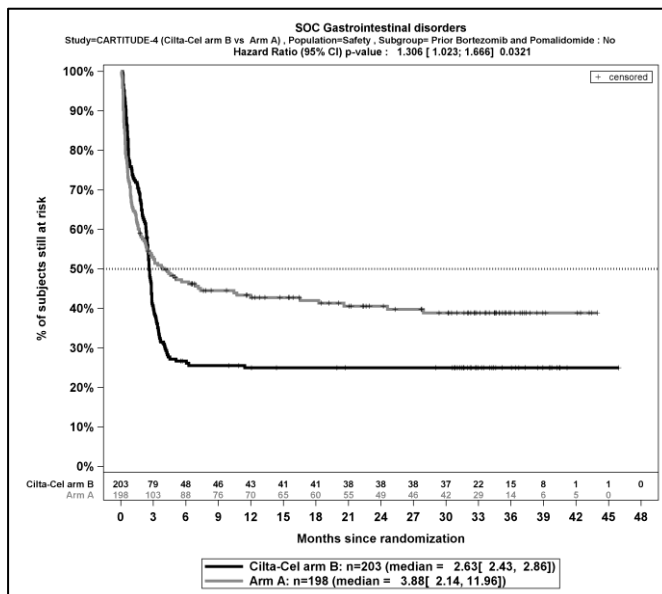
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit Bortezomib*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



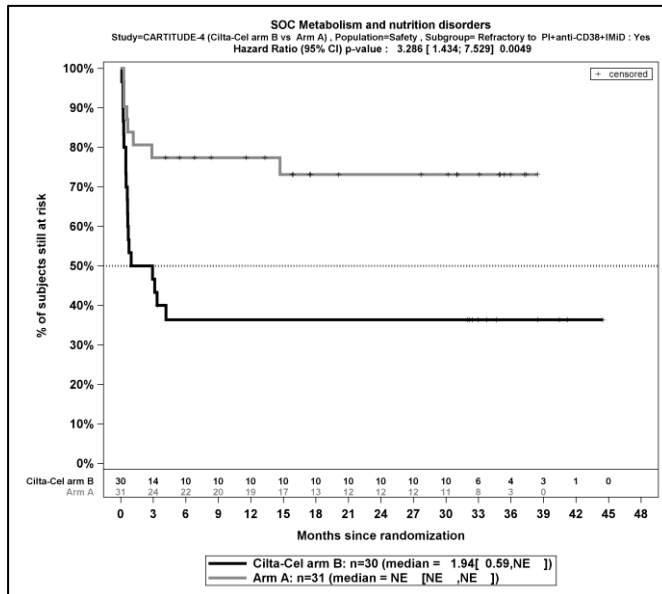
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



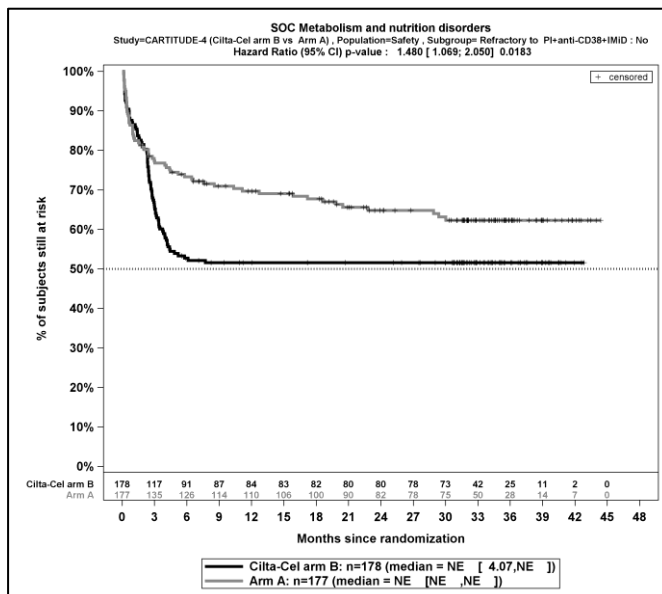
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



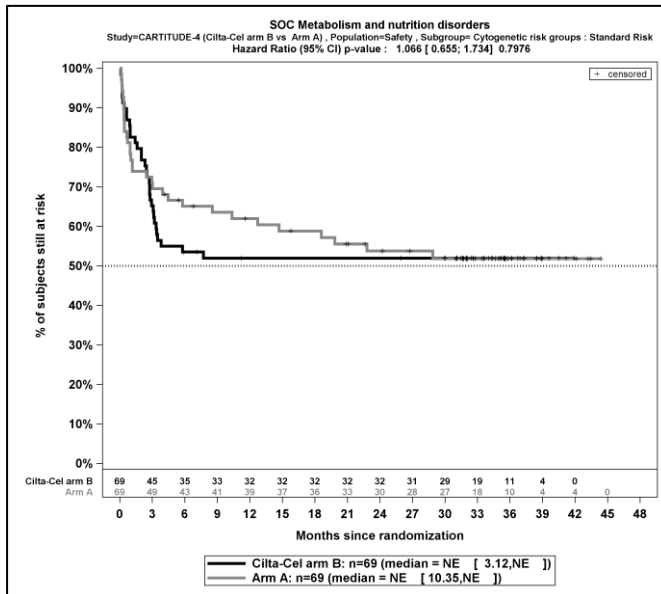
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



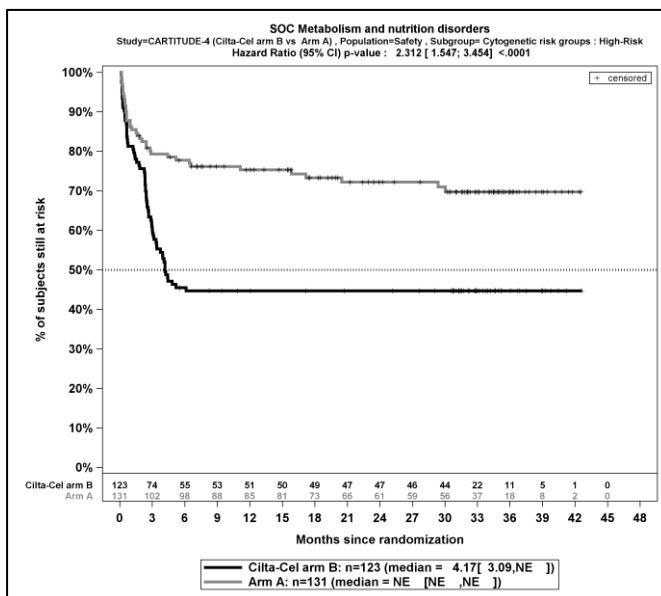
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



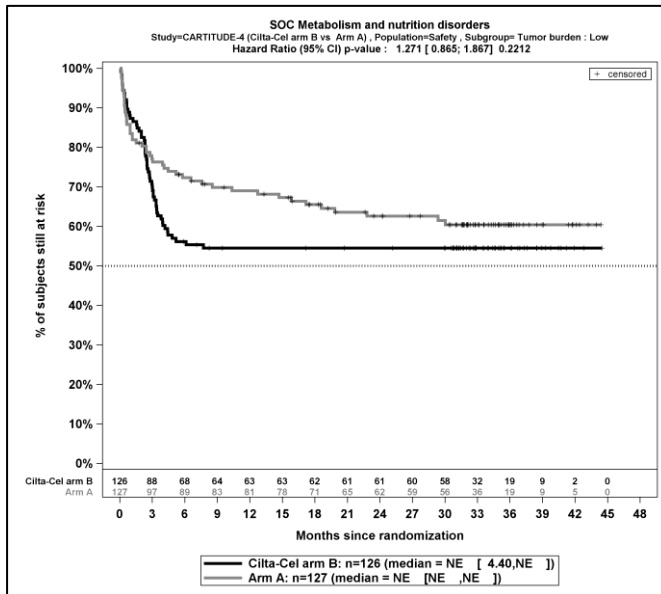
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



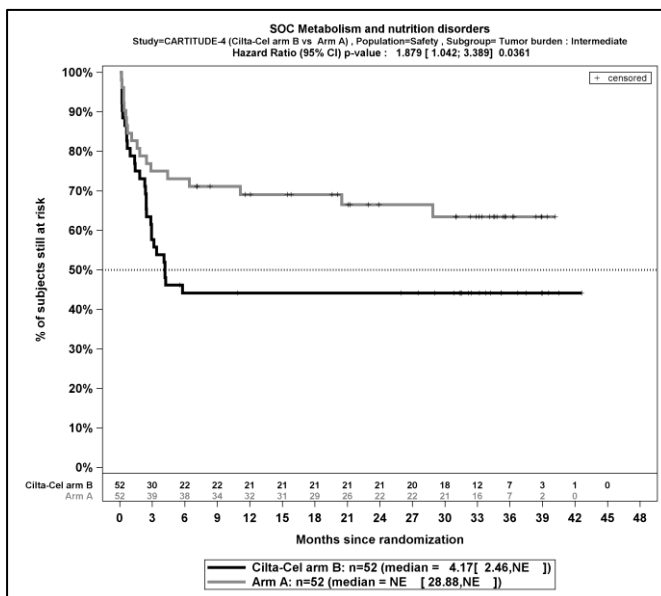
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



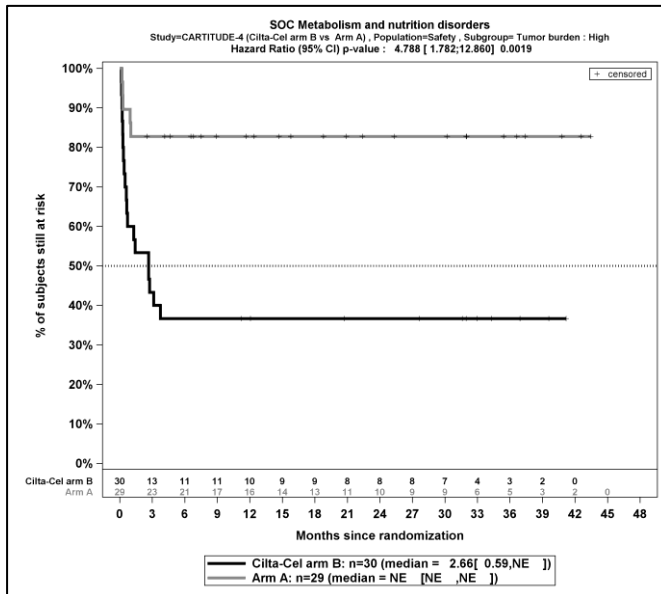
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Tumorlast*, Kategorie *Niedrig*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



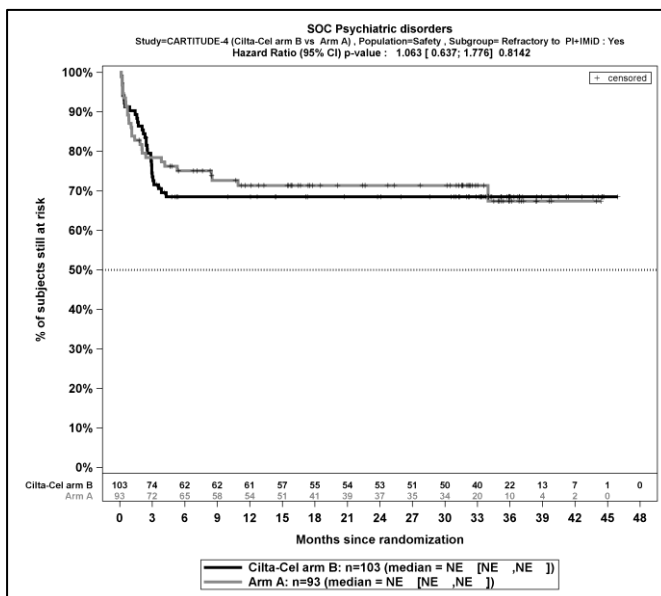
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Tumorlast*, Kategorie *Intermediär*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



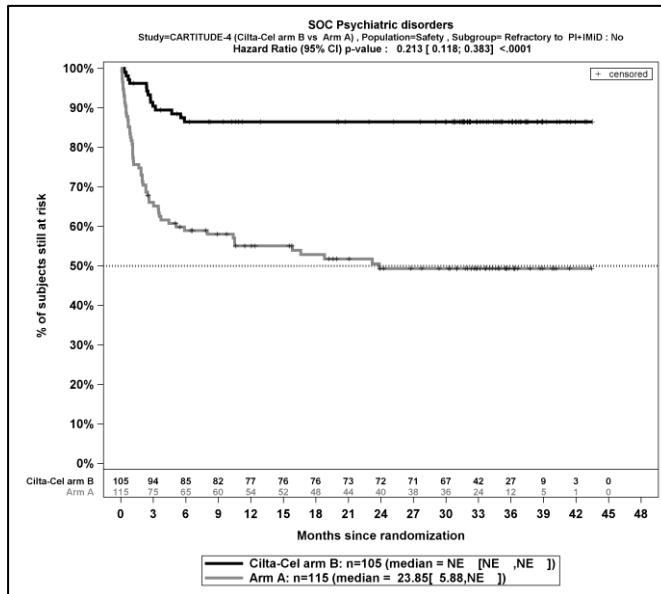
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Tumorlast, Kategorie Hoch*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



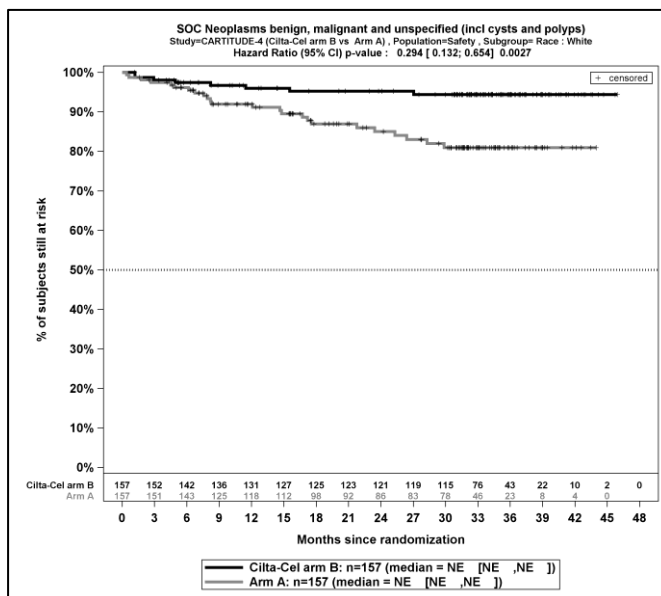
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber PI und IMiD, Kategorie Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



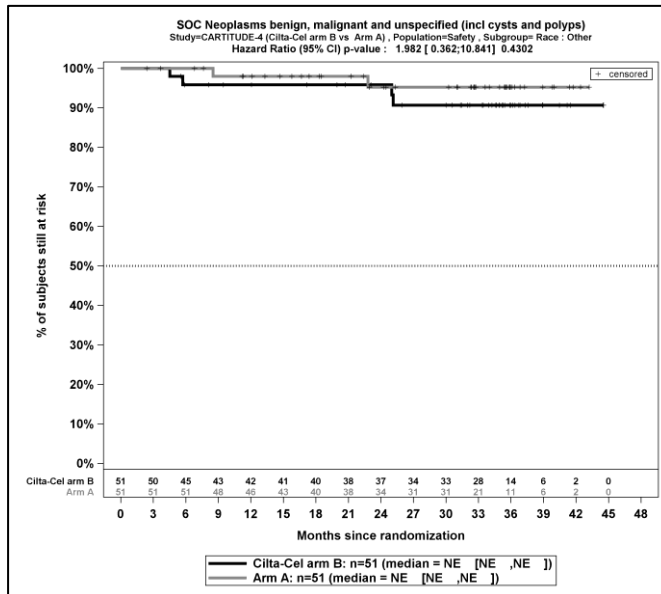
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber PI und IMiD*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: *Abstammung*, Kategorie *Weiß*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Abstammung*, Kategorie *Andere*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Für die Endpunkte *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* und *Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* nach SOC treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.

4.3.1.3.2.1.4.3 Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse – Signifikante PT

Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Jegliche unerwünschte Ereignisse - signifikante PT* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschte Ereignisse - signifikante PT								
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: $p=0,0385$								
Normal	103/184 (56,0%)	4,14 [3,06; NA]	41/168 (24,4%)	NA [NA; NA]	3,94 [2,50; 6,22] $p < 0,0001$	2,29 [1,71; 3,08] $p < 0,0001$	31,60% [21,90%; 41,20%] $p < 0,0001$	2,81 [1,96; 4,05] $p < 0,0001$
Beeinträchtigt	10/24 (41,7%)	NA [2,99; NA]	16/40 (40,0%)	NA [11,07; NA]	1,07 [0,38; 3,00] $p=0,8963$	1,04 [0,57; 1,91] $p=0,8951$	1,70% [-23,20%; 26,60%] $p=0,8956$	1,11 [0,51; 2,46] $p=0,7883$
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: $p=0,0278$								
Weiblich	60/92 (65,2%)	2,99 [2,27; 4,14]	22/86 (25,6%)	NA [NA; NA]	5,46 [2,86; 10,42] $p < 0,0001$	2,55 [1,73; 3,77] $p < 0,0001$	39,60% [26,20%; 53,00%] $p < 0,0001$	3,61 [2,21; 5,91] $p < 0,0001$
Männlich	53/116 (45,7%)	NA [4,14; NA]	35/122 (28,7%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,22; 3,57] $p=0,0067$	1,59 [1,13; 2,24] $p=0,0078$	17,00% [4,90%; 29,10%] $p=0,0059$	1,70 [1,11; 2,61] $p=0,0148$
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: $p=0,0008$								
Normal	102/184 (55,4%)	3,81 [2,96; NA]	44/168 (26,2%)	NA [NA; NA]	3,51 [2,23; 5,50] $p < 0,0001$	2,12 [1,59; 2,81] $p < 0,0001$	29,20% [19,50%; 39,00%] $p < 0,0001$	2,43 [1,70; 3,46] $p < 0,0001$
Beeinträchtigt	11/24 (45,8%)	NA [0,95; NA]	23/40 (57,5%)	0,69 [0,53; NA]	0,63 [0,23; 1,73] $p=0,3690$	0,80 [0,48; 1,33] $p=0,3835$	-11,70% [-36,80%; 13,50%] $p=0,3631$	0,66 [0,32; 1,36] $p=0,2620$

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0094								
Ja	47/103 (45,6%)	11,50 [8,18; NA]	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	38,19 [8,92; 163,40] p<0,0001	21,22 [5,30; 84,94] p<0,0001	43,50% [33,40%; 53,50%] p<0,0001	30,00 [7,28; 123,65] p<0,0001
Nein	47/105 (44,8%)	NA [8,28; NA]	16/115 (13,9%)	NA [NA; NA]	5,01 [2,61; 9,64] p<0,0001	3,22 [1,95; 5,31] p<0,0001	30,80% [19,40%; 42,30%] p<0,0001	4,28 [2,42; 7,56] p<0,0001
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0467								
Nein	83/158 (52,5%)	3,71 [2,92; NA]	42/164 (25,6%)	NA [NA; NA]	3,21 [2,01; 5,14] p<0,0001	2,05 [1,52; 2,77] p<0,0001	26,90% [16,70%; 37,20%] p<0,0001	2,43 [1,67; 3,52] p<0,0001
Ja	18/50 (36,0%)	NA [3,61; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	24,19 [3,07; 190,73] p<0,0001	15,84 [2,20; 113,87] p=0,0061	33,70% [19,70%; 47,70%] p<0,0001	20,65 [2,75; 154,90] p=0,0032
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0169								
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,28; 11,34] p=0,5467	1,69 [0,30; 9,48] p=0,5489	4,00% [-9,00%; 16,90%] p=0,5483	1,73 [0,29; 10,38] p=0,5470
IgG	1/100 (1,0%)	NA [NA; NA]	14/97 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0004	0,07 [0,01; 0,52] p=0,0092	-13,40% [-20,70%; -6,20%] p=0,0003	0,06 [0,01; 0,48] p=0,0077

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,0434								
Nein	51/164 (31,1%)	NA [NA; NA]	22/174 (12,6%)	NA [NA; NA]	3,12 [1,79; 5,44] p<0,0001	2,46 [1,56; 3,87] p<0,0001	18,50% [9,80%; 27,10%] p<0,0001	2,78 [1,68; 4,58] p<0,0001
Ja	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,14; 2,35] p=0,4444	0,62 [0,18; 2,13] p=0,4457	-5,60% [-20,20%; 9,00%] p=0,4517	0,66 [0,18; 2,45] p=0,5319
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,0246								
Nein	30/164 (18,3%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,32 [1,60; 6,87] p=0,0008	2,89 [1,50; 5,58] p=0,0015	12,00% [5,00%; 18,90%] p=0,0007	3,16 [1,58; 6,30] p=0,0011
Ja	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,28; 2,46] p=0,7459	0,87 [0,38; 2,02] p=0,7440	-3,10% [-21,70%; 15,50%] p=0,7457	0,83 [0,32; 2,14] p=0,6956
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Baseline ECOG-PS, Interaktion: p=0,0136								
0	23/114 (20,2%)	NA [NA; NA]	5/118 (4,2%)	NA [NA; NA]	5,71 [2,09; 15,62] p=0,0002	4,76 [1,87; 12,10] p=0,0010	15,90% [7,70%; 24,20%] p=0,0001	5,28 [2,00; 13,88] p=0,0008
≥1	16/94 (17,0%)	NA [NA; NA]	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,51; 2,44] p=0,7885	1,09 [0,57; 2,11] p=0,7880	1,50% [-9,20%; 12,10%] p=0,7877	1,13 [0,55; 2,31] p=0,7393

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0032								
Normal	32/184 (17,4%)	NA [NA; NA]	5/168 (3,0%)	NA [NA; NA]	6,86 [2,61; 18,07] p<0,0001	5,84 [2,33; 14,65] p=0,0002	14,40% [8,40%; 20,50%] p<0,0001	6,36 [2,48; 16,33] p=0,0001
Beeinträchtigt	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	8/40 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,07; 1,88] p=0,2169	0,42 [0,10; 1,80] p=0,2413	-11,70% [-28,30%; 4,90%] p=0,1686	0,40 [0,08; 1,87] p=0,2416
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0472								
I	28/136 (20,6%)	NA [NA; NA]	6/131 (4,6%)	NA [NA; NA]	5,40 [2,16; 13,53] p<0,0001	4,50 [1,92; 10,50] p=0,0005	16,00% [8,30%; 23,70%] p<0,0001	4,95 [2,05; 11,97] p=0,0004
II	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,18; 2,54] p=0,5638	0,70 [0,21; 2,36] p=0,5650	-2,90% [-12,50%; 6,80%] p=0,5601	0,70 [0,20; 2,48] p=0,5816
III	2/12 (16,7%)	NA [0,69; NA]	1/14 (7,1%)	NA [8,54; NA]	2,60 [0,20; 32,90] p=0,4575	2,33 [0,24; 22,66] p=0,4651	9,50% [-15,50%; 34,60%] p=0,4558	2,46 [0,22; 27,12] p=0,4628
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0424								
Niedrig	12/126 (9,5%)	NA [NA; NA]	37/127 (29,1%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,13; 0,52] p<0,0001	0,33 [0,18; 0,60] p=0,0003	-19,60% [-29,00%; -10,20%] p<0,0001	0,29 [0,15; 0,55] p=0,0002
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,41; 5,27] p=0,5645	1,35 [0,48; 3,78] p=0,5640	6,10% [-14,40%; 26,50%] p=0,5592	1,48 [0,47; 4,66] p=0,5062
Intermediär	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,07; 0,83] p=0,0175	0,31 [0,11; 0,88] p=0,0282	-17,30% [-31,10%; -3,50%] p=0,0141	0,27 [0,09; 0,83] p=0,0220

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0143								
Ja	16/103 (15,5%)	NA [NA; NA]	20/93 (21,5%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,32; 1,39] p=0,2822	0,72 [0,40; 1,31] p=0,2836	-6,00% [-16,90%; 4,90%] p=0,2826	0,70 [0,36; 1,34] p=0,2807
Nein	7/105 (6,7%)	NA [NA; NA]	35/115 (30,4%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,07; 0,39] p<0,0001	0,22 [0,10; 0,47] p=0,0001	-23,80% [-33,40%; -14,10%] p<0,0001	0,19 [0,08; 0,42] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0385. In der Kategorie *Normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,81 [1,96; 4,05]; p<0,0001). In der Kategorie *Beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,51; 2,46]; p=0,7883). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0278. In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,61 [2,21; 5,91]; p<0,0001). In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,70 [1,11; 2,61]; p=0,0148). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0008. In der Kategorie *Normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,43 [1,70; 3,46]; p<0,0001). In der Kategorie *Beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,32; 1,36]; p=0,2620). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI und IMiD* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0094. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=30,00 [7,28; 123,65]; p<0,0001). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,28 [2,42; 7,56]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0467. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,43 [1,67; 3,52]; p<0,0001). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=20,65 [2,75; 154,90]; p=0,0032). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Myelomtyp* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0169. In der Kategorie *Nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,73 [0,29; 10,38]; p=0,5470). In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,06 [0,01; 0,48]; p=0,0077). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Extramedulläres Plasmazytom* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0434. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,78 [1,68; 4,58]; p<0,0001). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,18; 2,45]; p=0,5319). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Extramedulläres Plasmazytom* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0246. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,16 [1,58; 6,30]; p=0,0011). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,32; 2,14]; p=0,6956). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0136. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,28 [2,00; 13,88]; p=0,0008). In der Kategorie ≥ 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,55; 2,31]; p=0,7393). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

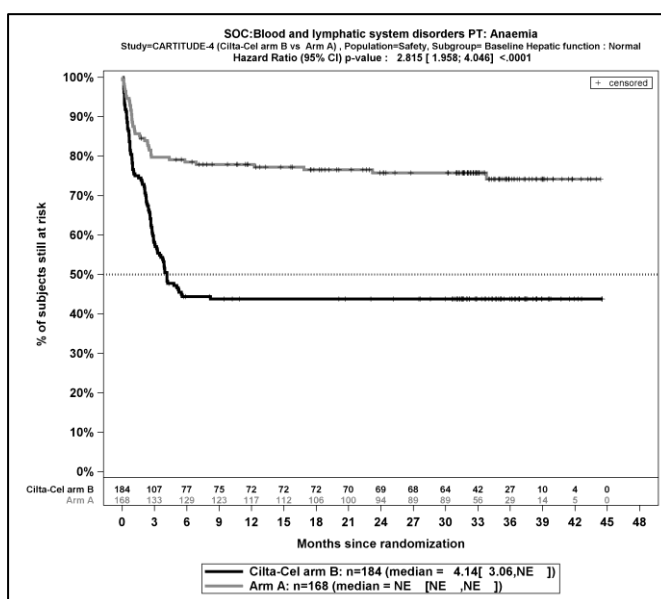
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0032. In der Kategorie *Normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,36 [2,48; 16,33]; p=0,0001). In der Kategorie *Beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,40 [0,08; 1,87]; p=0,2416). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *ISS Stadium* ein Beleg für eine

Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0472. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,95 [2,05; 11,97]; p=0,0004). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,20; 2,48]; p=0,5816). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,46 [0,22; 27,12]; p=0,4628). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

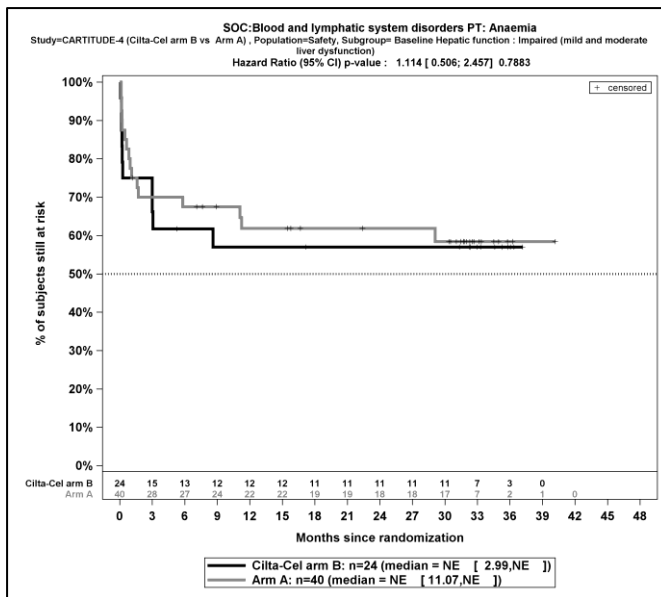
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Tumorlast* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0424. In der Kategorie *Niedrig* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,15; 0,55]; p=0,0002). In der Kategorie *Hoch* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [0,47; 4,66]; p=0,5062). In der Kategorie *Intermediär* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,27 [0,09; 0,83]; p=0,0220). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber PI und IMiD* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0143. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,36; 1,34]; p=0,2807). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,19 [0,08; 0,42]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



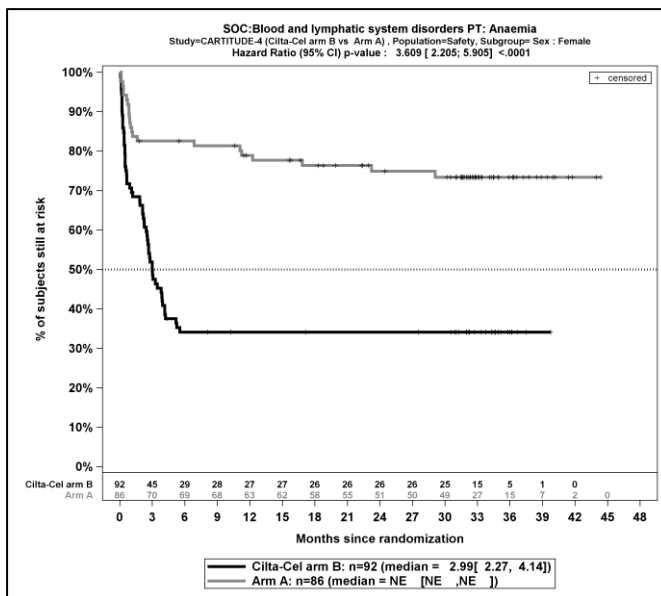
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Leberfunktion*, Kategorie *Normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



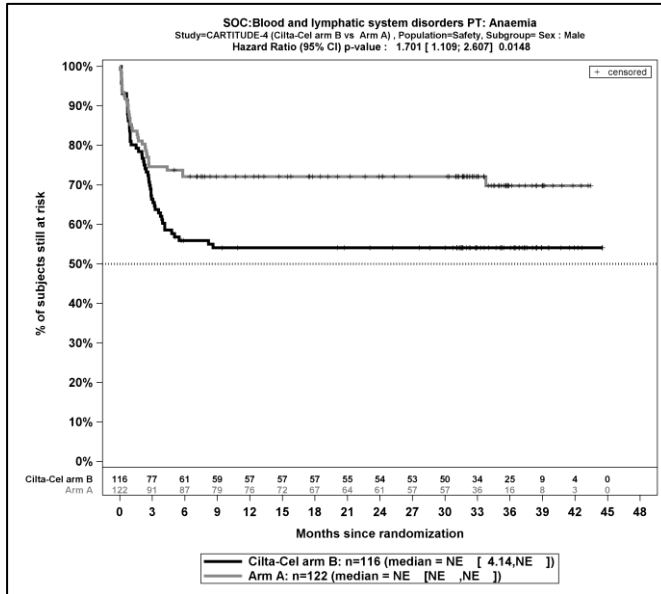
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Leberfunktion*, Kategorie *Beeinträchtigt*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



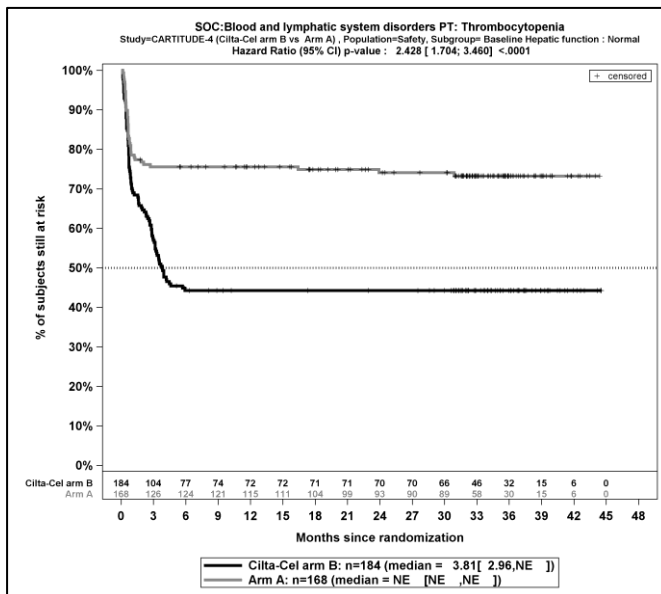
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *Weiblich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



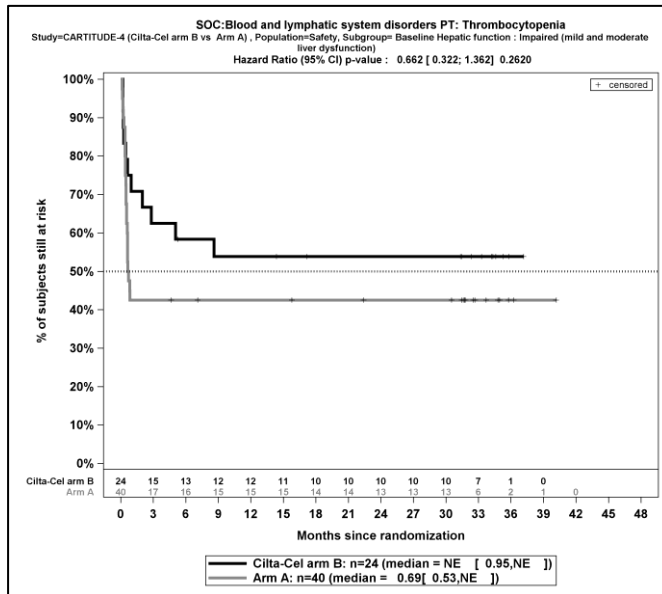
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *Männlich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



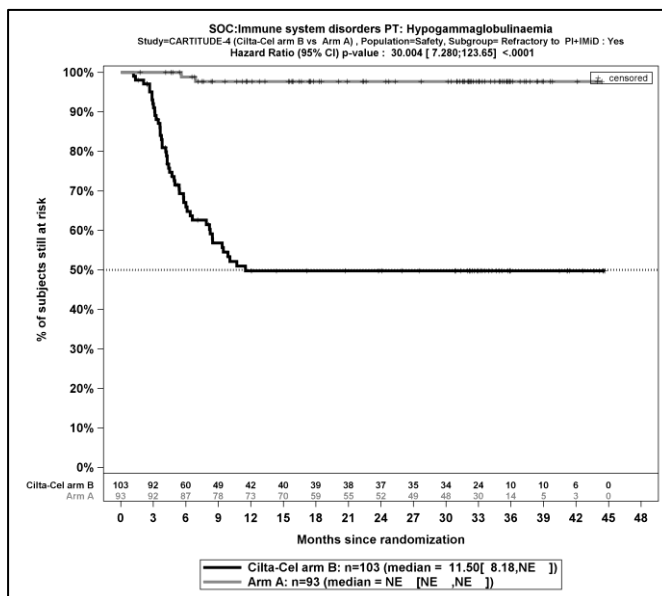
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Leberfunktion*, Kategorie *Normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



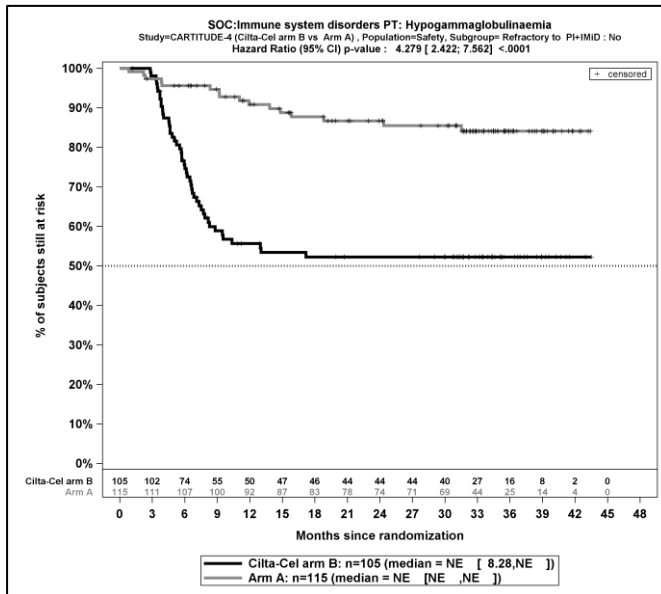
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Leberfunktion, Kategorie Beeinträchtigt*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



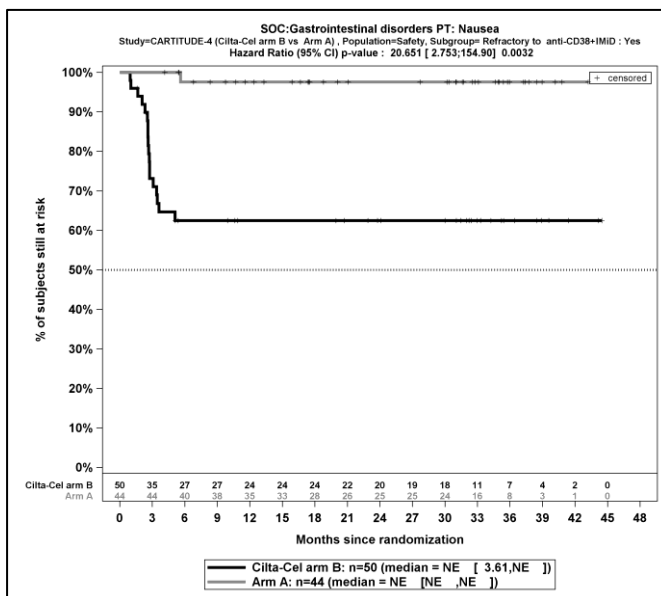
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber PI und IMiD, Kategorie Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



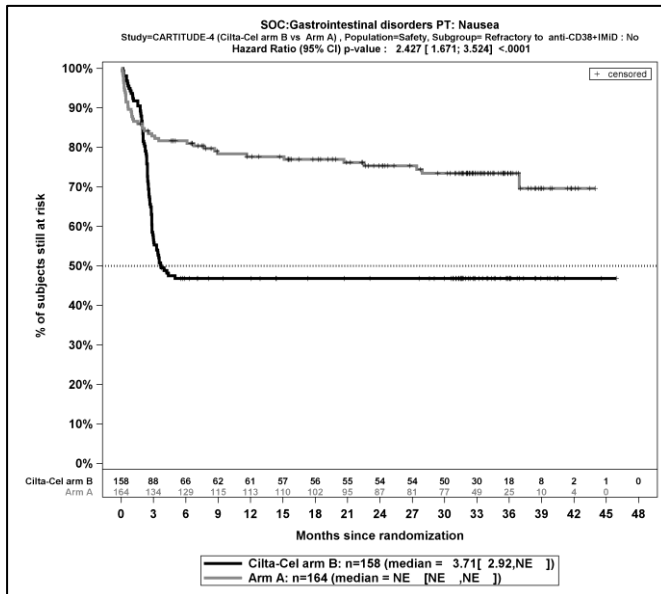
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber PI und IMiD*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



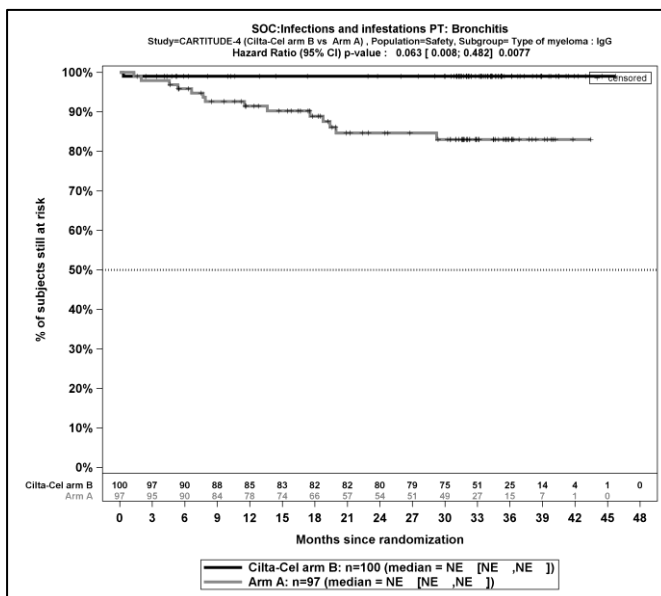
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



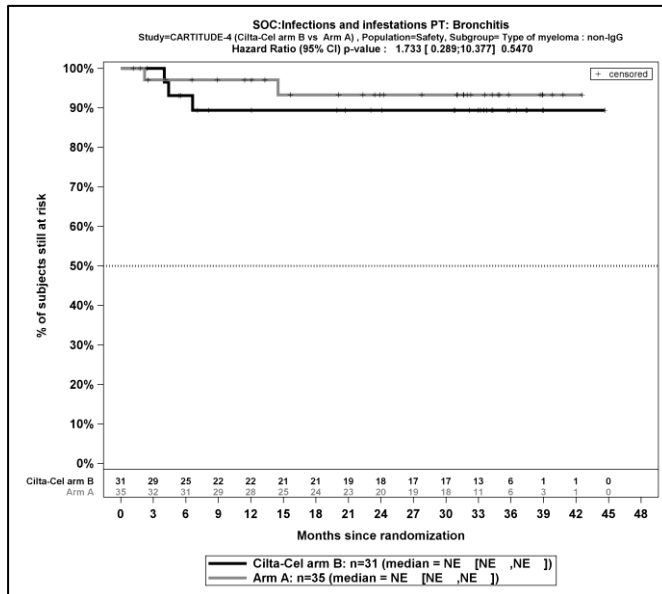
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit (Gesamtrate UE)*, *Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper*, *Kategorie Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



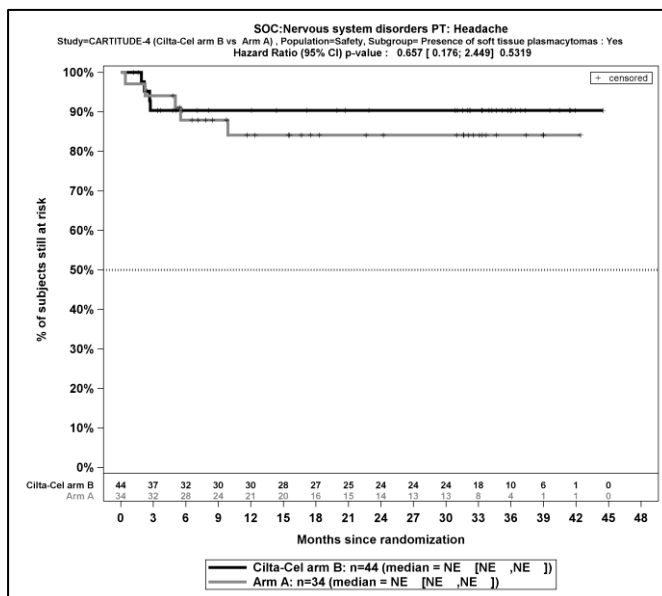
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, *Subgruppe: Myelomtyp*, *Kategorie IgG*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



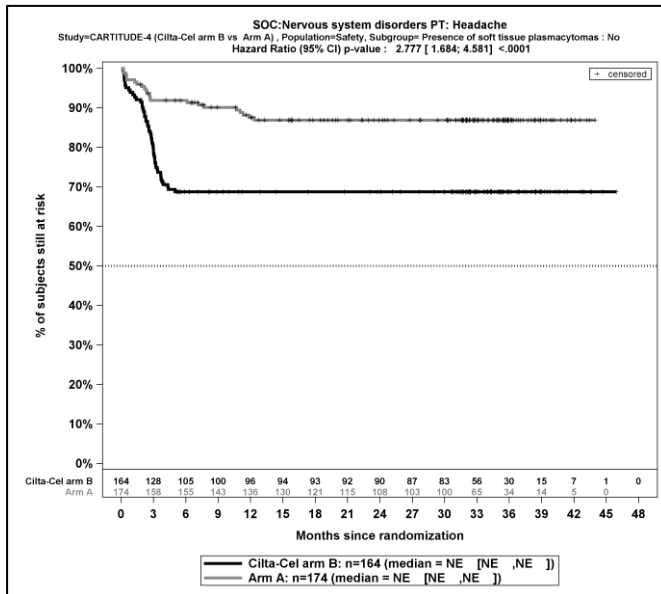
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Myelomtyp*, Kategorie *Nicht-IgG*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



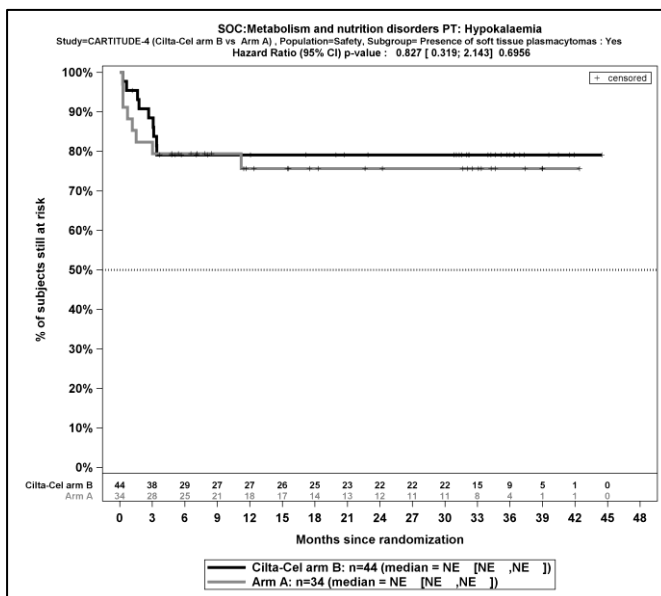
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Extramedulläres Plasmazytom*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



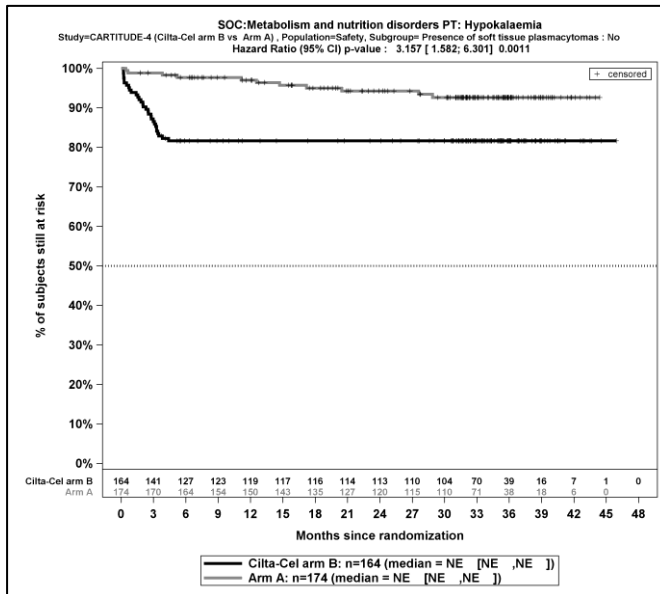
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Extramedulläres Plasmazytom, Kategorie Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



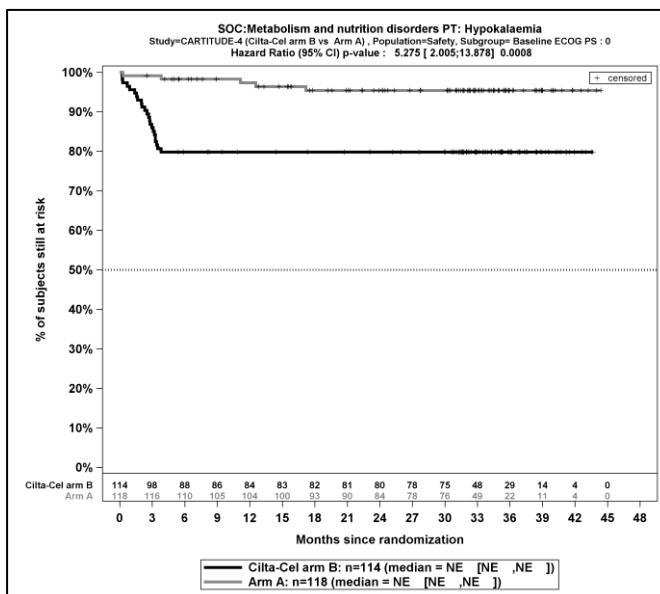
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Extramedulläres Plasmazytom, Kategorie Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



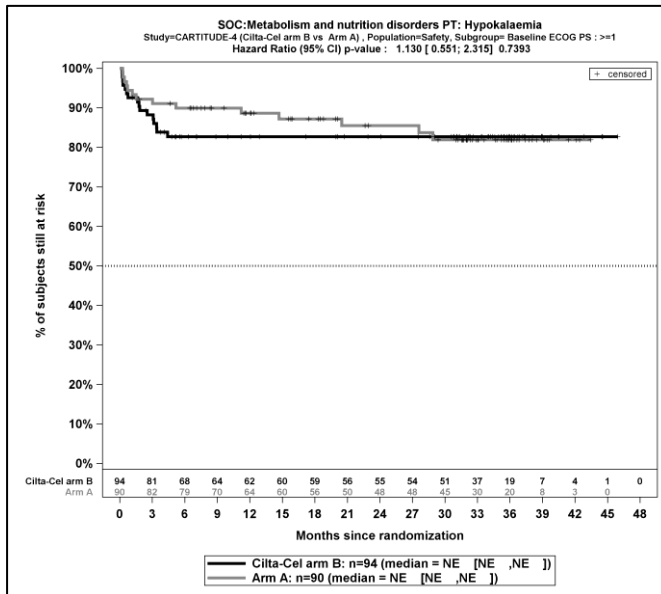
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Extramedulläres Plasmazytom, Kategorie Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



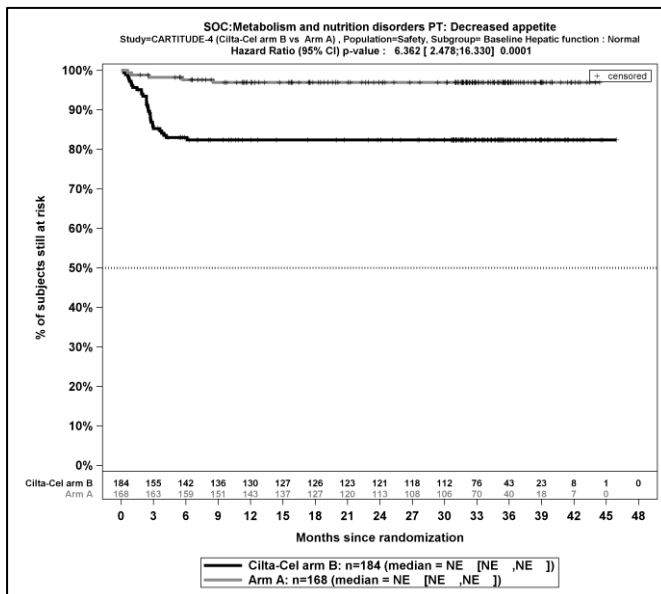
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Baseline ECOG-PS, Kategorie 0*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



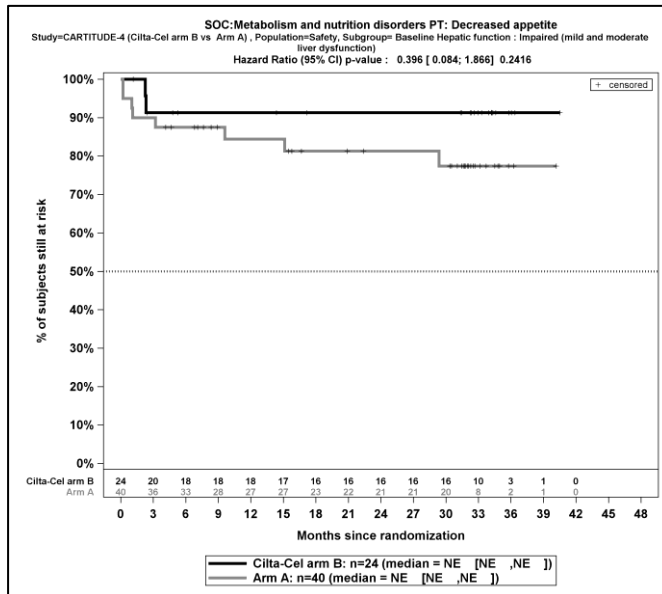
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Baseline ECOG-PS, Kategorie ≥1*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



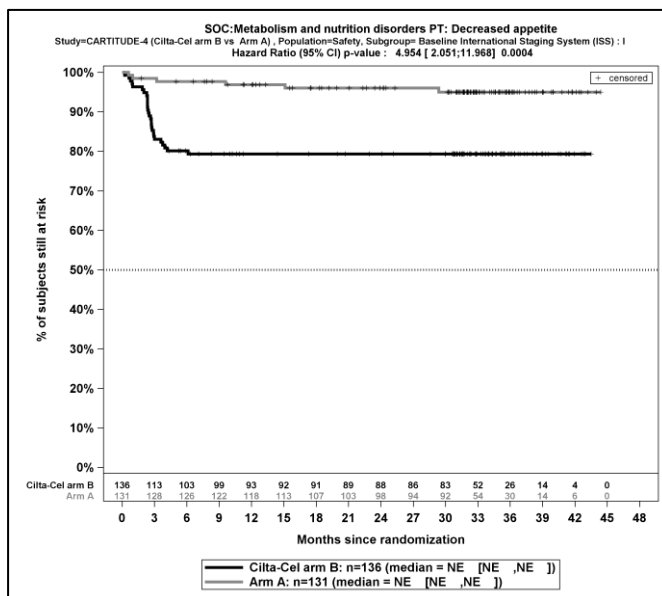
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Leberfunktion, Kategorie Normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



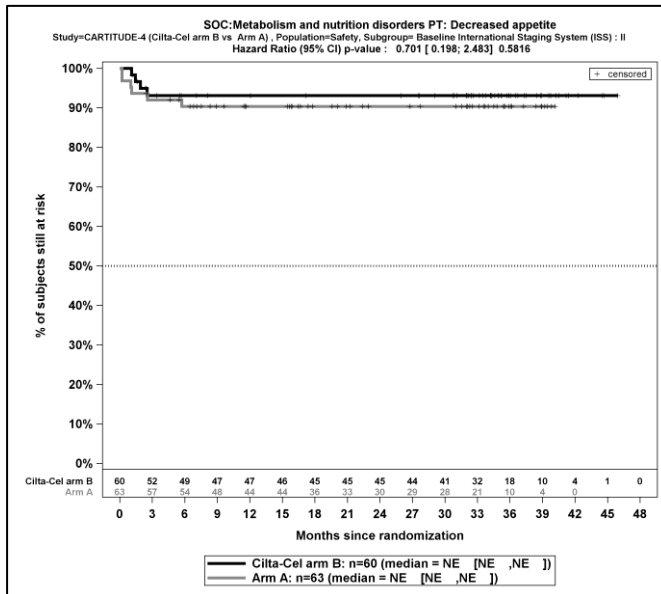
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetit vermindert (Gesamtrate UE)*, Subgruppe: *Leberfunktion*, Kategorie *Beeinträchtigt*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



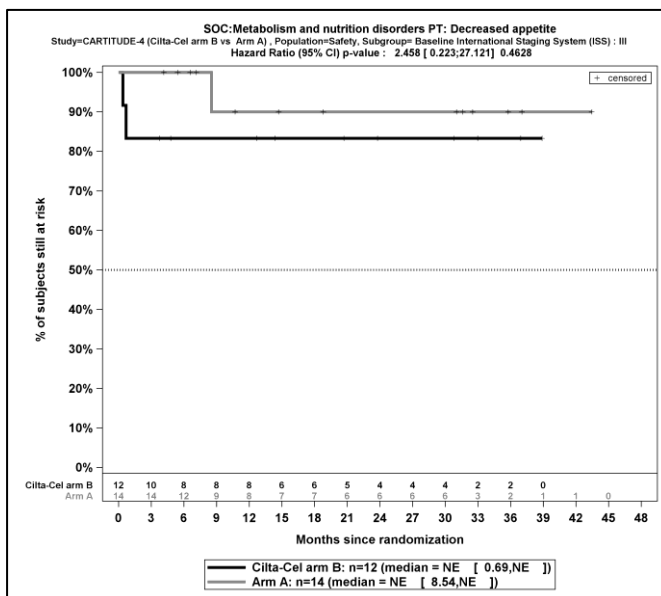
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *ISS Stadium*, Kategorie *I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



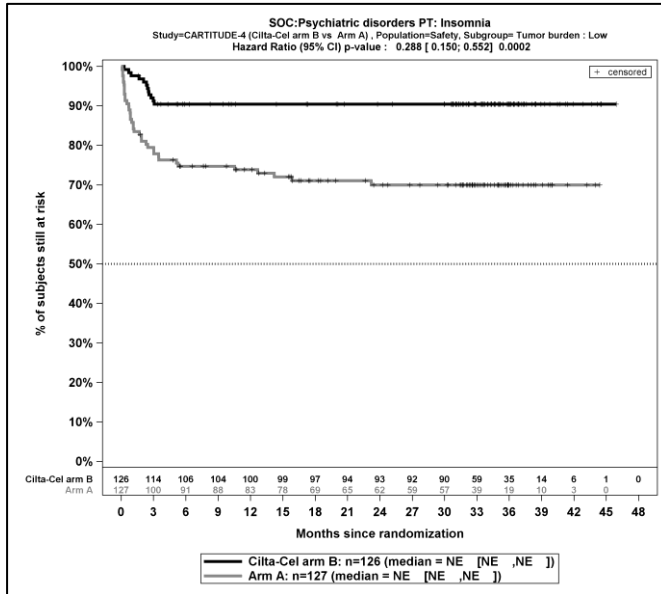
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *ISS Stadium, Kategorie II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



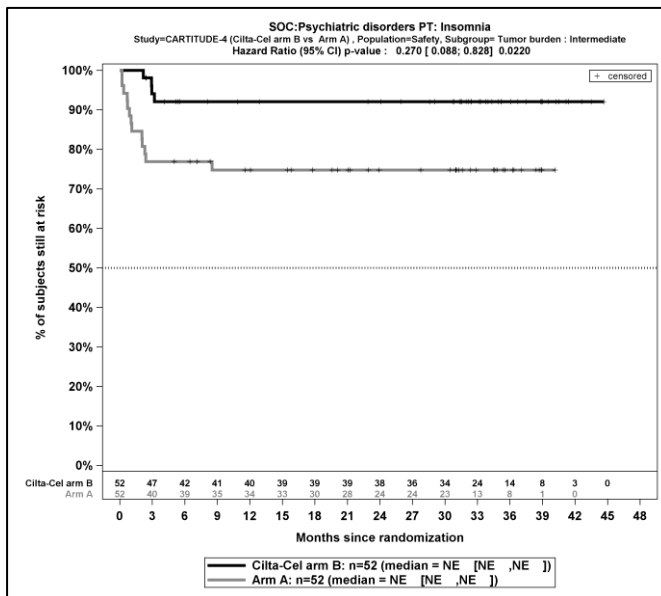
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *ISS Stadium, Kategorie III*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



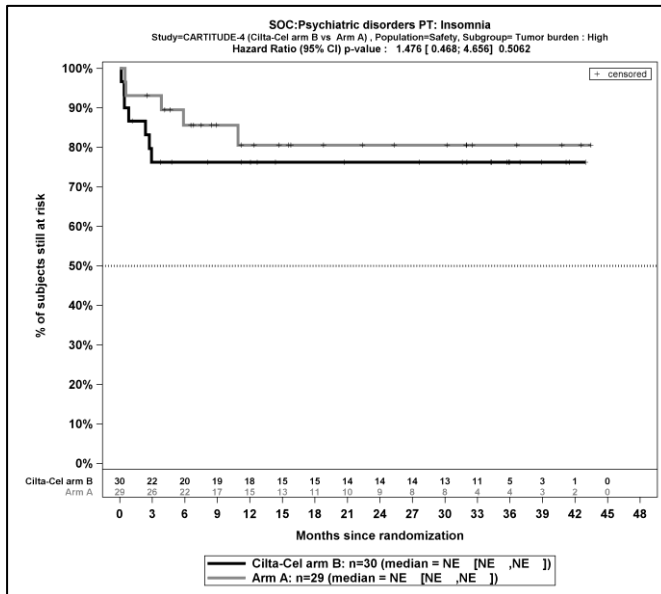
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Tumorlast, Kategorie Niedrig*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



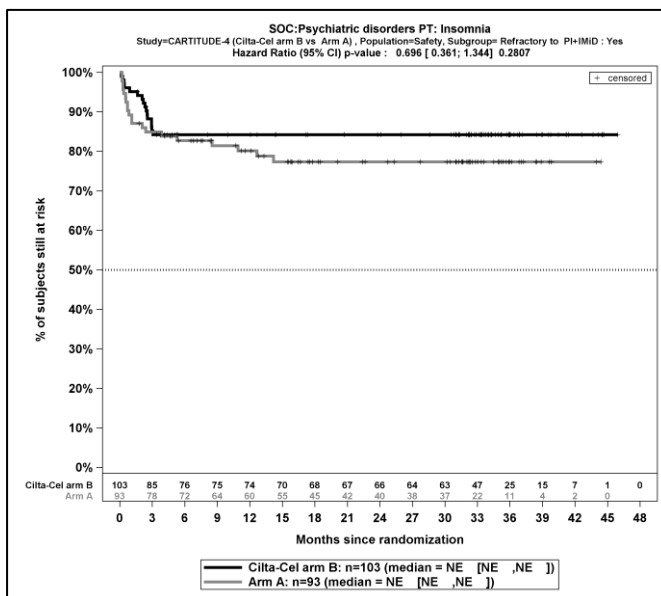
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Tumorlast, Kategorie Intermediär*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



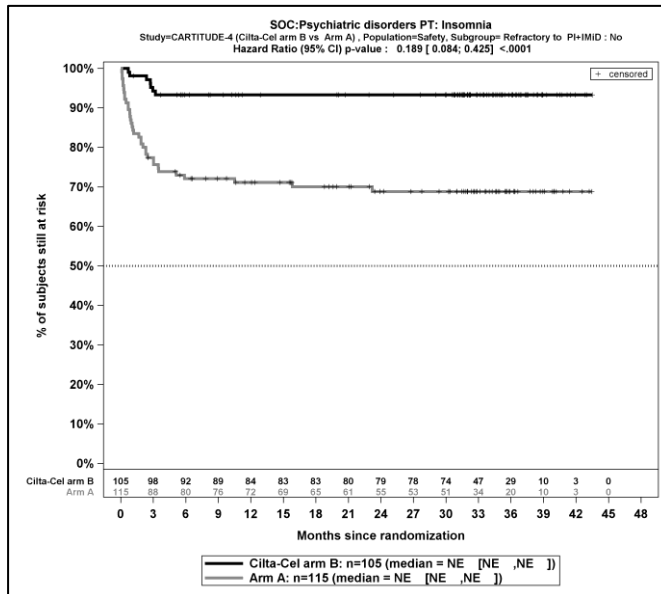
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Tumorlast*, Kategorie *Hoch*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber PI und IMiD*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse)*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber PI und IMiD*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Für die Endpunkte *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* und *Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* liegen für die auf der Hauptebene signifikanten SOC und PT keine signifikanten Interaktionen vor.

4.3.1.3.2.1.4.4 Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignissen von besonderem InteresseTabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse* - *Sekundärmalignome* aus der Studie CARTITUDE-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Sekundärmalignome - Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,0303$								
Ja	9/50 (18,0%)	NA [35,22; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	9,44 [1,15; 77,84] p=0,0141	7,92 [1,04; 60,05] p=0,0453	15,70% [4,20%; 27,30%] p=0,0075	7,59 [0,96; 59,93] p=0,0546
Nein	18/158 (11,4%)	NA [NA; NA]	23/164 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,41; 1,52] p=0,4794	0,81 [0,46; 1,45] p=0,4800	-2,60% [-9,90%; 4,60%] p=0,4777	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2952
Sekundärmalignome - Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: $p=0,0220$								
Ja	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	10,93 [1,33; 89,78] p=0,0073	9,18 [1,21; 69,84] p=0,0323	15,70% [4,60%; 26,80%] p=0,0055	8,33 [1,05; 65,82] p=0,0444
Nein	18/157 (11,5%)	NA [NA; NA]	23/156 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,39; 1,45] p=0,3908	0,78 [0,44; 1,38] p=0,3918	-3,30% [-10,70%; 4,20%] p=0,3896	0,70 [0,38; 1,29] p=0,2527
Sekundärmalignome - Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: $p=0,0263$								
Ja	9/48 (18,8%)	NA [35,22; NA]	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	10,85 [1,32; 89,39] p=0,0078	9,00 [1,19; 68,31] p=0,0336	16,70% [4,90%; 28,40%] p=0,0055	7,90 [1,00; 62,40] p=0,0500
Nein	18/160 (11,3%)	NA [NA; NA]	23/160 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,39; 1,46] p=0,4037	0,78 [0,44; 1,39] p=0,4047	-3,10% [-10,40%; 4,20%] p=0,4025	0,71 [0,38; 1,32] p=0,2764
a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-								

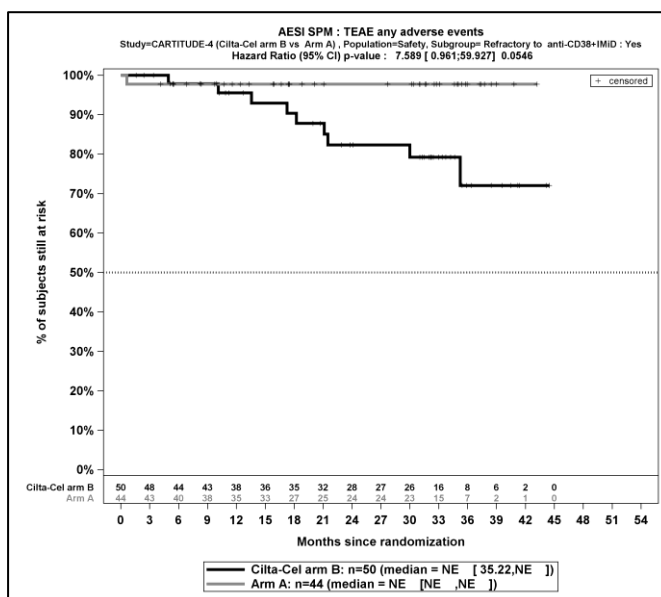
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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>Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).</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 Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.</p> <p>Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.</p> <p>Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)</p>								

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Sekundärmalignome - Jegliche UE* in der Analyse der Subgruppe *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0303. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=7,59 [0,96; 59,93]; p=0,0546). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,39; 1,33]; p=0,2952). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

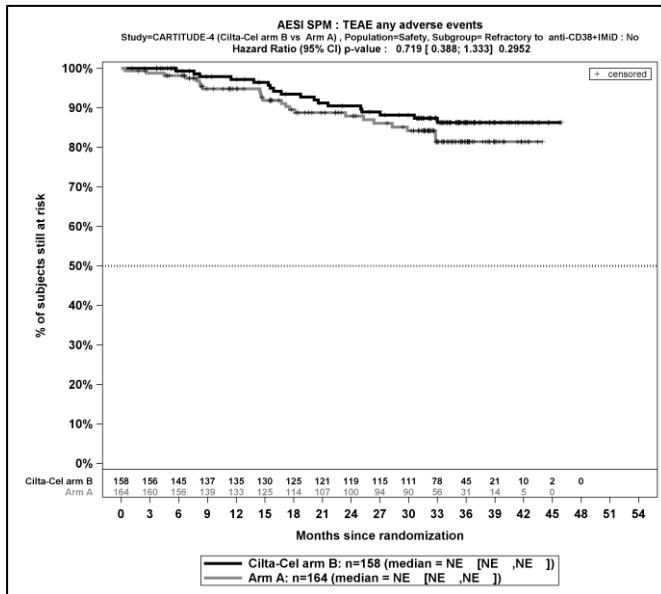
Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Sekundärmalignome - Jegliche UE* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit Daratumumab* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0220. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=8,33 [1,05; 65,82]; p=0,0444). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,38; 1,29]; p=0,2527). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum zweiten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Sekundärmalignome - Jegliche UE* in der Analyse der Subgruppe *Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0263. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=7,90 [1,00; 62,40]; p=0,0500). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,38; 1,32]; p=0,2764). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



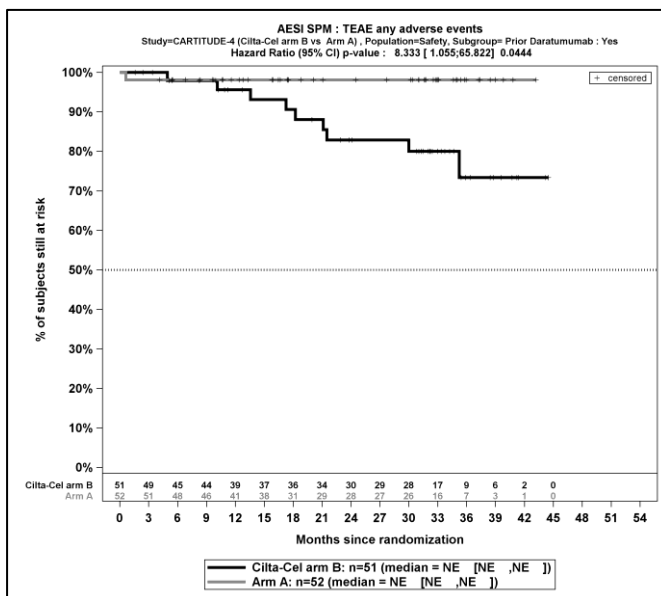
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Sekundärmalignome - Jegliche UE*, Subgruppe: *Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



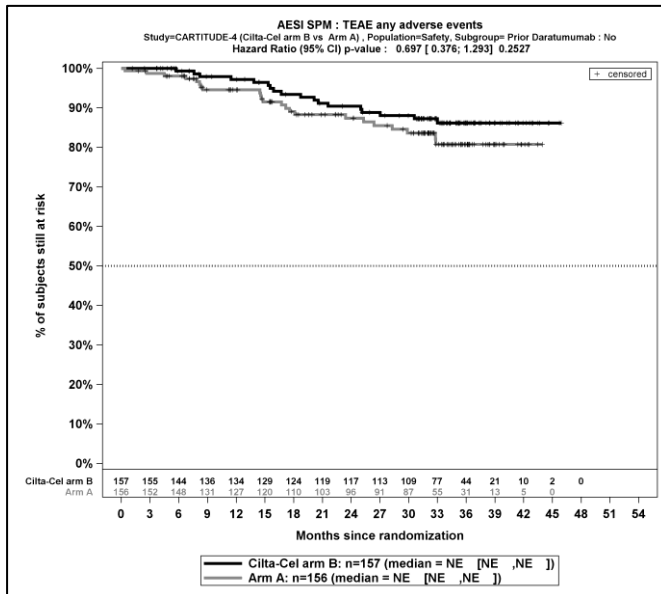
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Sekundärmalignome - Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Kategorie Nein, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



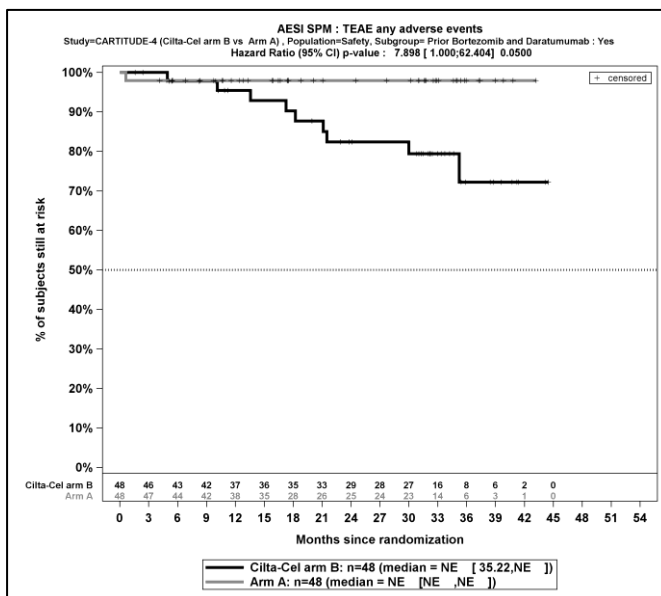
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Sekundärmalignome - Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Kategorie Ja, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4*



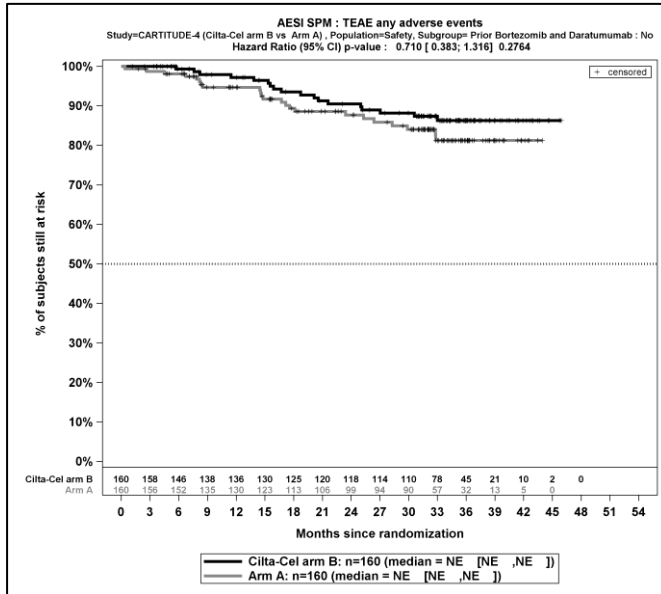
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Sekundärmalignome - Jegliche UE*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit Daratumumab*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Sekundärmalignome - Jegliche UE*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab*, Kategorie *Ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Sekundärmalignome - Gesamtrate UE*, Subgruppe: *Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab*, Kategorie *Nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Die UE von besonderem Interesse *Zytokin-Freisetzungssyndrom* und *Neurotoxizität* werden nur für den Ciltacel-Arm dargestellt. Da die Berechnung von Interaktionstest nicht möglich ist, werden die Subgruppenanalysen in Anhang 4-J dargestellt.

4.3.1.3.2.1.5 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Zusammenfassend liegen in in der Studie CARTITUDE-4 in der Studie CARTITUDE-4 vereinzelt Hinweise für eine Interaktion in einzelnen Endpunkten vor. Es ist allerdings kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welche die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Ciltacel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf den Gesamtpopulation der Studie CARTITUDE-4 abgeleitet.

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.

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

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 4-133: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

CARTITUDE-4
A Phase-III 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.
Studiendokumente
Studienprotokoll (33)
Statistischer Analyseplan (70)
Studienbericht (1. Datenschnitt 01.11.2022) (66)
Studienbericht (FDA-Datenschnitt 17.04.2023) (78)
Studienbericht (2. Datenschnitt 01.05.2024) (79)
J&J Zusatzanalysen (16)
Studienregistereinträge
Clinicaltrials.gov (72)
EU Clinical Trials Register (73)
Publikationen
San-Miguel et al. 2023 (71)

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

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 4-134: 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 4.1.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-135: 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 4-136: 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 4-137: 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 4-138: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.1.1.1.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-139: 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 4-140: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene 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 4-141: 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 4-142: 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 4-143: 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 4-144: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Ciltacel ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind. Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Ciltacel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet beruht auf der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase-III-Studie CARTITUDE-4. Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um direktvergleichende Evidenz der Evidenzstufe 1b.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse aus dem spätesten vollständigen Datenschnitt (CCO: 01.05.2024), dargestellt. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit des 2. Datenschnitts herangezogen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der in der Gesamtstudienpopulation der Studie CARTITUDE-4 durchgeführten Analysen herangezogen. Die ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse bestätigt die Robustheit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Aussagekraft der Studie CARTITUDE-4 zur Ableitung des Zusatznutzens von Ciltacel bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen IMiD und einen PI, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, ist in der Gesamtschau als hoch anzusehen. Die vorliegende Evidenz erlaubt das Treffen belastbarer Aussagen über das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ciltacel im gegenständlichen Anwendungsgebiet.

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.

Ciltacel ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen IMiD und einen PI, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ciltacel gegenüber der Vergleichstherapie ergibt sich im gegenständlichen Anwendungsgebiet aus der Studie CARTITUDE-4. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in den jeweiligen Kategorien diskutiert. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Ergebnisse der Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ciltacel herangezogen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Hauptanalyse des 2. Datenschnitts betrachtet.

4.4.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Aus dem zunehmenden Einsatz von Lenalidomid in der Versorgung, insbesondere in der Erstlinientherapie, hat sich mit der Indikation des Lenalidomid-refraktären Multiplen Myeloms eine distinkte Patientenpopulation mit einer schlechten Prognose entwickelt, die sich durch einen hohen ungedeckten Bedarf charakterisiert. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist ein zentrales Therapieziel in der Behandlung dieses Patientenkollektivs, das im Vergleich zu

Patienten, die nicht refraktär gegenüber Lenalidomid sind, eine noch ungünstigere Überlebensprognose aufweist (2).

Im Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigen die Ergebnisse des 2. Datenschnittes der Studie CARTITUDE-4 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,64 Monaten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu der Therapie mit DPd bzw. PVd. Im Vergleich der jeweiligen Studienarme ergibt sich eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 45 % (HR=0,55 [0,39; 0,79]; p=0,0011). In der Gesamtschau zeigt sich ein nachhaltiger signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Ciltacel gegenüber dem Kontrollarm im Endpunkt *Gesamtüberleben*, der konsistent mit den vorherigen Datenschnitten ist. Das mediane Gesamtüberleben wird in keinem der Studienarme erreicht.

Dieses Ergebnis wird in der ergänzend dargestellten Sensitivitätsanalyse bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt sich unter Zuschnitt der CARTITUDE-4 Studienpopulation auf das exakte Label (Ausschluss von 6 Studienteilnehmern mit einer Krankheitsprogression nach der letzten Therapielinie) sowie auf die durch den G-BA definierte Einschränkung für PVd (Ausschluss von 3 PVd-Patienten im Kontrollarm die nicht CD-38 refraktär sind) eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 46 % (HR=0,54 [0,37; 0,77]; p=0,0008). Das Ergebnis ist konsistent zur Auswertung innerhalb der ITT-Population.

Mit Ciltacel liegt erstmals eine Therapie vor, für die ein Überlebensvorteil bei Lenalidomid-refraktären Patienten gezeigt werden konnte. Weitere verfügbare Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, die monoklonale Antikörper, Proteasom-Inhibitoren und Pomalidomid kombinieren und deren zugrunde liegenden Zulassungsstudien erhebliche Anteile Lenalidomid-refraktärer Patienten umfassen (33%-93%), konnten bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer zwischen 40 und 65 Monaten und Hazard Ratios von 0,78 bis 0,94 bislang keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit vorweisen (3-8). Mit Ciltacel hingegen wird eine signifikante Überlebenszeitverlängerung nach einer Nachbeobachtungsdauer von 33,64 Monaten erreicht. Auch die Stärke des Überlebenseffektes mit einem Hazard Ratio von 0,55 (2. Datenschnitt) übertrifft wesentlich die der Dreifachkombinationen in einem Patientenkollektiv, das mit einem Anteil von 100% Lenalidomid-refraktären Patienten eine im Vergleich noch ungünstigere Überlebensprognose aufweist.

Die Therapieergebnisse im Endpunkt *Gesamtüberleben* unterstreichen den therapeutischen Stellenwert von Ciltacel bei Lenalidomid-refraktären Patienten. Eine Infusion mit Ciltacel führt zu einem signifikanten Überlebensvorteil, der selbst bisher erreichte Effekte bei Patienten, die nicht refraktär gegenüber Lenalidomid sind, übertreffen. Es zeigt sich eine hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen aller bereits erfolgten Datenschnitten zum Endpunkt *Gesamtüberleben*. Aufgrund der robusten Ergebnissicherheit, der deutlichen Verlängerung der

Lebensdauer gegenüber der Vergleichstherapie im fortgeschrittenen und refraktären Patientenkollektiv und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet für die Nutzenkategorie Mortalität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

4.4.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird insbesondere aus den patientenrelevanten Endpunkten *EQ-5D VAS*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*, *MySiM-Q Total Symptom Score* und *PGIS* abgeleitet. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung herangezogen. Außerdem wird der klinisch relevante Endpunkt *PFS* ergänzend dargestellt.

EQ-5D VAS

Die *VAS* des patientenberichteten generischen Fragebogens *EQ-5D* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren. In der Studie *CARTITUDE-4* wird im Endpunkt *EQ-5D VAS* in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die *Symptomskalen* des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Symptomatik zu detektieren. In der Studie *CARTITUDE-4* zeigt sich in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* der Symptome *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen*, *Dyspnoe* und *Obstipation* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel.

Fatigue

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Fatigue* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 41% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,59 [0,41; 0,85]; p=0,0050). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil weist eine hohe Konsistenz zu den ergänzend dargestellten Ergebnissen zum patientenberichteten Fragebogen *PRO-CTCAE* auf. Diese zeigen, dass das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im schlimmsten Schweregrad des Symptoms *Fatigue* zu erleiden, unter Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd um 47% sinkt (HR=0,53 [0,35; 0,79]; p=0,0018). Auch das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung der Beeinträchtigung des Alltags durch das Symptom *Fatigue* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 42% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,58 [0,35; 0,96]; p=0,0332).

Gemäß S3-Leitlinie ist Fatigue das häufigste belastende Symptom, das die Lebensqualität der Patienten mit einem Multiplen Myelom einschränkt. Dieses Symptom (und weitere) bestmöglich zu behandeln und zu lindern, fördert die Lebensqualität in einer schwierigen und krisenhaften Lebenssituation, wie es die Diagnose eines Multiplen Myeloms darstellt (9). Fatigue kommt bei fast allen Patienten mit Multiplem Myelom vor und erfordert eine ursachenspezifische und/oder symptomatische Therapie. Die Verringerung des Risikos, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung des Symptoms Fatigue zu erleiden, um 41% stellt daher einen relevanten und bedeutsamen Vorteil der Therapie mit Ciltacel dar.

Übelkeit und Erbrechen

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 52% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,48 [0,26; 0,89]; p=0,0208). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil weist eine hohe Konsistenz zu den ergänzend dargestellten Ergebnissen zum patientenberichteten Fragebogen PRO-CTCAE auf. Diese zeigen, dass das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung in der Häufigkeit des Symptoms *Übelkeit* zu erleiden, unter Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd um 49% sinkt (HR=0,52 [0,28; 0,96]; p=0,0355).

Dyspnoe

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Dyspnoe* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 57% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,43 [0,28; 0,69]; p=0,0004). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil weist eine hohe Konsistenz zu den ergänzend dargestellten Ergebnissen zum patientenberichteten Fragebogen PRO-CTCAE auf. Diese zeigen, dass das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im schlimmsten Schweregrad des Symptoms Atemnot zu erleiden, unter Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd um 53% sinkt (HR=0,47 [0,32; 0,68]; p<0,0001).

Obstipation

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Obstipation* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 62% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,38 [0,23; 0,63]; p=0,0002). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

MySim-Q Total Symptom Score

Der *Total Symptom Score* des patientenberichteten Fragebogens *MySim-Q* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen der Symptommessung zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* des

Total Symptom Score ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel. Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung des Total Symptom Score zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 76% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,24 [0,09; 0,68]; p=0,0068). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil bestätigt die oben dargestellten Vorteile in den Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30.

PGIS

Der generische patientenberichtete Fragebogen PGIS ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* des PGIS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel. Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung des Total Symptom Score zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 50% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,50 [0,26; 0,98]; p=0,0431). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil bestätigt die oben dargestellten Vorteile in den Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie im MySiM-Q Total Symptom Score.

PFS (ergänzend dargestellt)

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren ist umstritten, aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunktes werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich im Endpunkt *PFS* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, ist nach Behandlung mit Ciltacel 61% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,39 [0,30; 0,51]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression beträgt unter Behandlung mit DPd bzw. PVd 11,79 Monate und ist unter Behandlung mit Ciltacel nach über 33 Monaten Nachbeobachtung nicht erreicht.

Zusammenfassung Morbidität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität eine Überlegenheit von Ciltacel gegenüber der Therapie mit DPd bzw. PVd. Die einmalige Infusion mit Ciltacel führt zu einer signifikanten Verzögerung einer erstmaligen bestätigten Verschlechterung im Hinblick auf den patientenberichteten Gesundheitszustand und patientenberichteter, teils schwerwiegender und bedrohlicher Symptomatik. Insbesondere *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe* und *Obstipation* gehören zu den häufigsten Myelom-assoziierten Symptomen, die die Lebensqualität der Patienten enorm belastet. Die bestmögliche Behandlung und Linderung dieser Symptome fördert demnach die Lebensqualität in einer schwierigen und

krisehaften Lebenssituation, wie es die Diagnose eines Multiplen Myeloms darstellt (9). Insgesamt ergibt sich aufgrund der Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie der für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung unter Ciltacel für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet in der Nutzenkategorie Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Funktionsskalen* sowie dem *MySIM-Q Total Impact Score* abgeleitet. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung herangezogen.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Skalen zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* und die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* in der Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* und in den Funktionsskalen *Physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *Kognitive Funktion* und *Emotionale Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung des *Allgemeinen Gesundheitszustands* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 58% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,42 [0,27; 0,67]; p=0,0002). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung beträgt nach Behandlung mit Ciltacel 44,98 Monate und unter ist Behandlung mit DPd bzw. PVd nicht erreicht.

Physische Funktion

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Funktionsskala *Physische Funktion* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 61% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,39 [0,23; 0,65]; p=0,0003). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Rollenfunktion

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Funktionsskala *Rollenfunktion* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 50% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,50 [0,34; 0,75]; p=0,0007). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten

Verschlechterung beträgt unter Behandlung mit DPd bzw. PVd 37,06 Monate und ist nach Behandlung mit Ciltacel nicht erreicht.

Kognitive Funktion

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Funktionsskala *Kognitive Funktion* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 58% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,42 [0,28; 0,64]; $p<0,0001$). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Emotionale Funktion

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Funktionsskala *Emotionale Funktion* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 43% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,57 [0,32; 1,00]; $p=0,0499$). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

MySIm-Q Total Impact Score

Der *Total Impact Score* des patientenberichteten Fragebogens *MySIm-Q* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 wird im Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* des Total Impact Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Zusammenfassung Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass die erstmalige bestätigte Verschlechterung im Hinblick auf das Funktionsniveau und den Gesundheitszustand nach Behandlung mit Ciltacel signifikant verzögert bzw. verhindert wird. Sowohl in der Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* als auch in den Skalen zur *Physischen Funktion*, *Rollenfunktion*, *Kognitiven Funktion* und *Emotionalen Funktion* zeigen sich unter Ciltacel konsistent Vorteile, die im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Patienten mit Multiplem Myelom haben im Vergleich zu Patienten mit anderen Krebserkrankungen die niedrigste Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie insbesondere den schlechtesten physischen Gesundheitszustand (10). Die langfristige Stabilisierung und bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der Vergleichstherapie, die sich aus den zuvor genannten Vorteilen ergibt, ist insofern für das hier untersuchte Patientenkollektiv von besonderer Relevanz. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens ergibt sich für die Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Verträglichkeit wird aus den *Gesamtraten der Verträglichkeit*, den *UE von besonderem Interesse* sowie den *UE auf Ebene der SOC und PT* abgeleitet. Außerdem wird der patientenberichtete Fragebogen *PRO-CTCAE* ergänzend dargestellt. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Auswertungen für die *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* herangezogen.

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse (*jegliche UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine bzw. alle Komponenten)*).

UE auf Ebene der SOC und PT

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT dargestellt.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in den PT *Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie* und *Lymphopenie* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd.

Anämien sind als unerwünschte Ereignisse charakteristisch bei hämatologischen Erkrankungen und führen bei betroffenen Patienten zu Müdigkeit. Das Auftreten weiterer Zytopenien (Thrombozytopenien, Leukopenien und Lymphopenien) steht im Zusammenhang mit dem Behandlungsablauf (Lymphozytendepletion, Überbrückungstherapie) und dem Wirkmechanismus von CAR-T-Zelltherapien im Allgemeinen. Sie können länger anhalten und führen zu einem erhöhten Infektions- und Blutungsrisiko, sind jedoch ebenfalls gut behandelbar. Da es sich um bekannte und erwartete unerwünschte Ereignisse handelt, liegt bei behandelnden Ärzten entsprechende Erfahrung vor.

SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der *SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd. Die Ereignisse der *SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen - Schwere UE (CTCAE-*

Grad ≥ 3) lassen sich unter anderem den PT *Hypophosphatämie*, *Hyperkalzämie* und *Hypokaliämie* zuordnen.

Elektrolytstörungen sind bekannte unerwünschte Ereignisse unter einer CAR-T-Zell Therapie. Dazu zählen u. a. Hyponatriämien, Hypokaliämien, Hypophosphatämien als auch Hyperkalzämien. Bisher konnten keine patientenspezifischen Risikofaktoren identifiziert werden, die mit dem Auftreten von Elektrolytstörungen in Zusammenhang stehen. Je nach Schweregrad kann eine ausbleibende Behandlung problematische Folgen für den Patienten haben. Früherkennung und eine frühzeitige Behandlung unterstützen das Nebenwirkungsmanagement. Elektrolytstörungen sind durch die Verabreichung von Natrium- oder Kaliumphosphat bzw. Kochsalzlösung gut behandelbar.

SOC Erkrankungen des Immunsystems

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der *SOC Erkrankungen des Immunsystems* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd. Hierunter fällt die PT *Hypogammaglobulinämie*, bei der sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der *Kategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt.

Unerwünschte Ereignisse der PT *Hypogammaglobulinämie* sind ein bekanntes unerwünschtes Ereignis unter einer CAR-T-Zell Therapie und traten ausschließlich im CTCAE-Grad 3 oder geringer auf. Immunglobulinwerte werden nach der Infusion mit Ciltacel grundsätzlich engmaschig monitoriert. Hypogammaglobulinämien sind gut behandelbar und können sowohl präventiv als auch reaktiv mittels Immunglobulinsubstitution therapiert werden.

SOC Psychiatrische Erkrankungen

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich ein statistisch signifikantes verringertes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der *SOC Psychiatrische Erkrankungen* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd.

Das reduzierte Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der *SOC Psychiatrische Erkrankungen* lässt sich insbesondere auf die geringe Anzahl an Ereignissen in der PT Schlaflosigkeit nach der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd zurückführen. Schlaflosigkeit ist eine häufig bis sehr häufig auftretende Nebenwirkung unter der Therapie mit Daratumumab, Pomalidomid oder Bortezomib (11-13). Sie wird in den Leitlinien als regelmäßig belastend und die Lebensqualität der Patienten einschränkend beschrieben und kann bei längerem Anhalten Ausdruck einer Depression sein (9, 14).

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome*.

UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom

In der Studie CARTITUDE-4 wird der Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom* einarmig erhoben. Im Behandlungsarm mit Ciltacel tritt bei 77% der Studienteilnehmer (n/N=151/196) ein UE von besonderem Interesse - Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. Bei diesen Ereignissen handelt es sich überwiegend um nicht schwere UE. Bei 3,6% der Studienteilnehmer (n/N=7/196) trat ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. In der Studie CARTITUDE-4 traten keine Fälle von schwerwiegenden Zytokin-Freisetzungssyndromen auf.

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist ein für den Einsatz von CAR-T-Zellen charakteristisches und bekanntes unerwünschtes Ereignis, welches mit dem Wirkmechanismus assoziiert ist. Es wird regelhaft unter allen CAR-T-Zelltherapien beobachtet und kann in unterschiedlichen Schweregraden auftreten. Die Symptome umfassen Fieber, Hypotonie und Hypoxie. Die behandelnden Ärzte wie auch Studienteilnehmer sind über entsprechende Schulungsmaterialien sensibilisiert für eine Überwachung im Hinblick auf frühe Anzeichen. Zur Linderung des Zytokin-Freisetzungssyndroms wird Tocilizumab mittlerweile bereits frühzeitig eingesetzt. Alle medizinischen Einrichtungen, die Ciltacel verabreichen, müssen gemäß obligatorischer Schulungsmaterialien Vorkehrungen zur ggf. notwendigen Behandlung treffen. Bei ersten Anzeichen soll eine Hospitalisierung des Studienteilnehmers erfolgen, um auf einen etwaigen schweren Verlauf unmittelbar reagieren zu können.

UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität

In der Studie CARTITUDE-4 wird der Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität* einarmig erhoben. Im Behandlungsarm mit Ciltacel tritt bei 23,5% der Studienteilnehmer (n/N=46/196) ein UE von besonderem Interesse - Neurotoxizität auf. Bei diesen Ereignissen handelt es sich überwiegend um nicht schwere UE. Bei 4,6% der Studienteilnehmer (n/N=9/196) trat eine schwere Neurotoxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) auf.

Ein bekanntes unerwünschtes Ereignis, welches als Erkrankung des Nervensystems klassifiziert wird und häufig unter CAR-T-Zelltherapien auftritt, stellt das ICANS dar. Mögliche kurzfristige Symptome umfassen Aphasie, langsames Sprechen, Dysgraphie, Enzephalopathie, einen depressiven und konfusen Bewusstseinszustand; längerfristig können Bewusstseins-, Koordinations-, Bewegungs- oder Gleichgewichtsstörungen, mentale Beeinträchtigungen, Hirnnervenstörungen und periphere Neuropathien auftreten. Weitere unerwünschte Ereignisse stellen Bewegungsstörungen und neurokognitive Toxizitäten (Movement and Neurocognitive

Toxicity; MNT) mit parkinsonähnlichen Symptomen dar. In der Studie CARTITUDE-4 trat ein Fall von Parkinsonismus des Toxizitätsgrads 1 auf. Risikofaktoren für das Auftreten von MNT umfassen eine Kombination aus einer hohen Tumorlast, CRS ≥ 2 oder ICANS nach Ciltacel Infusion sowie einer starken Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen. Nach erfolgreicher Implementierung von Strategien zur Monitorierung und Behandlung von Studienteilnehmern mit MNT, konnte die Inzidenz von MNT im gesamten Ciltacel Studienprogramm von 5% auf unter 1% reduziert werden (15).

Seit der Durchführung der pivotalen Studie CARTITUDE-1 hat sich der Umgang mit neurologischen Nebenwirkungen in der Versorgung insgesamt deutlich weiterentwickelt (15). Durch eine Überwachung im Hinblick auf erste Anzeichen und unmittelbare Behandlung können etwaige Symptome und schwere Verläufe stark reduziert werden. Die behandelnden Ärzte sind über entsprechende Schulungsmaterialien und weiterführende Informationen in der Fachinformation zu Ciltacel sensibilisiert und erfahren im Umgang mit diesen Ereignissen.

PRO-CTCAE (ergänzend dargestellt)

Der patientenberichtete Fragebogen *PRO-CTCAE* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung in den Skalen *Übelkeit (Häufigkeit)*, *Atemnot (Schweregrad)*, *Schwindel (Schweregrad)*, *Kopfschmerzen (Häufigkeit)* und *Fatigue (Schweregrad, Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten)* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel. Die Vorteile weisen eine hohe Konsistenz zu den oben dargestellten Ergebnissen zu den Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 auf.

Übelkeit (Häufigkeit)

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung der Häufigkeit des Symptoms Übelkeit zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 49% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR= 0,51 [0,28; 0,96]; p=0,0355). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Atemnot (Schweregrad)

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im Schweregrad des Symptoms Atemnot zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 54% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR= 0,46 [0,32; 0,68]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung beträgt unter Behandlung mit DPd bzw. PVd 29,34 Monate und ist nach Behandlung mit Ciltacel nicht erreicht.

Schwindel (Schweregrad)

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im Schweregrad des Symptoms Schwindel zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 65% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (0,35 [0,21; 0,59]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Kopfschmerzen (Häufigkeit)

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung in der Häufigkeit des Symptoms Kopfschmerzen zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 57% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (0,44 [0,27; 0,70]; $p = 0,0006$). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung beträgt nach Behandlung mit Ciltacel 39,92 Monate und ist unter Behandlung mit DPd bzw. PVd nicht erreicht.

Fatigue (Schweregrad, Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten)

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im Schweregrad bzw. in der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Symptoms Fatigue zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 47% bzw. 42% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (0,53 [0,35; 0,79]; $p = 0,0018$ bzw. 0,58 [0,35; 0,96]; $p = 0,0332$). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Zusammenfassung Verträglichkeit

Bei der Betrachtung der *Gesamtraten* der Verträglichkeit zeigen sich weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd. Auf Ebene der *SOC und PT* zeigen sich vereinzelt Nachteile sowie ein Vorteil für die Behandlung mit Ciltacel. Auch die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen in der vergleichenden Analyse keine Vor- bzw. Nachteile zugunsten bzw. -ungunsten der Behandlung mit Ciltacel. Allgemein handelt es sich bei den beobachteten unerwünschten Ereignissen um spezifische Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien, welche mit dem Wirkmechanismus einhergehen und vorwiegend in den ersten Wochen nach der Infusion erwartet werden. Ein hohes Maß an Sensibilisierung für Anzeichen und Erfahrung des medizinischen Personals in der Behandlung der unerwünschten Ereignisse minimieren das Risiko für einen schweren Verlauf in der Versorgungsrealität. In den Ergebnissen des ergänzend dargestellten patientenberichteten Fragebogens PRO-CTCAE zeigen sich für mehrere Symptome signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit Ciltacel durch die Verzögerung bzw. Verhinderung sowie Abschwächung im Schweregrad und in der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten von bzw. durch schwerwiegende Symptome. Insgesamt ergibt sich **weder ein Nutzen noch ein Schaden** in der Kategorie Verträglichkeit.

4.4.2.5 Gesamtschau

Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet „Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind“, kann eine statistisch signifikante Überlebenszeitverlängerung in beträchtlichem Ausmaß erzielt werden. Die Ergebnisse des 2. Datenschnittes (mediane Nachbeobachtungszeit 33,64 Monate) zeigen eine hohe Konsistenz zu den bereits erfolgten Datenschnitten der Studie CARTITUDE-4 im Endpunkt *Gesamtüberleben*. Außerdem ergibt sich ein therapierelevanter Nutzen durch die Verhinderung bzw. Verzögerung schwerer bzw. schwerwiegender Symptome. Dies zeigt sich konsistent über die Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweg, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt. Für die unerwünschten Ereignisse zeigen sich bei der Betrachtung der *Gesamtraten* der Verträglichkeit weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Ciltacel. Auf Ebene der SOC und PT zeigen sich vereinzelt Nachteile sowie ein Vorteil für die Behandlung mit Ciltacel. Bei den vermehrt unter Ciltacel auftretenden unerwünschten Ereignissen handelt es sich Allgemein um für die CAR-T-Zelltherapie typische Nebenwirkungen, welche sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren lassen, und führen daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens.

Die Verlängerung der Überlebenszeit ist in der Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms als wichtigstes Therapieziel anzusehen. Insbesondere beim Vorliegen einer mehrfachen Vorbehandlung und Lenalidomid-refraktären Erkrankung ergibt sich diesbezüglich ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, den die Behandlung mit Ciltacel adressiert. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet insbesondere aufgrund der robusten Ergebnissicherheit und der deutlichen Verlängerung der Lebensdauer, Abschwächung schwerwiegender Symptome, spürbaren Linderung der Erkrankung und relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd.

Die nachfolgende Tabelle 4-145 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens von Ciltacel gegenüber einer Therapie mit DPd bzw. PVd auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit, unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der Studie CARTITUDE-4 zusammen.

Tabelle 4-145: Gesamtschau der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)
2. Datenschnitt (01.05.2024)
Gesamtbewertung Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Beträchtlicher Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NE vs. NE Monate HR=0,55 [0,39; 0,79]; p=0,0011
Morbidität Beträchtlicher Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben
NE vs. 11,79 Monate HR=0,39 [0,30; 0,51]; p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
NE vs. 13,37 Monate HR=0,34 [0,26; 0,46]; p<0,0001
EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung
NE vs. NE HR=0,82 [0,43; 1,56]; p=0,5475
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung
Fatigue
NE vs. NE HR=0,59 [0,41; 0,85]; p=0,0050
Übelkeit und Erbrechen
NE vs. NE HR=0,48 [0,26; 0,89]; p=0,0208
Dyspnoe
NE vs. NE HR=0,43 [0,28; 0,69]; p=0,0004
Obstipation
NE vs. NE HR=0,38 [0,23; 0,63]; p=0,0002
MySIm-Q Total Symptom Score – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung
NE vs. NE HR=0,24 [0,09; 0,68]; p=0,0068

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)
2. Datenschnitt (01.05.2024)
PGIS – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung
NE vs. NE HR=0,50 [0,26; 0,98]; p=0,0431
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Beträchtlicher Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung
Allgemeiner Gesundheitszustand
44,98 Monate vs. NE HR=0,42 [0,27; 0,67]; p=0,0002
Physische Funktion
NE vs. NE HR=0,39 [0,23; 0,65]; p=0,0003
Rollenfunktion
NE vs. 37,06 Monate HR=0,50 [0,34; 0,75]; p=0,0007
Emotionale Funktion
NE vs. NE HR=0,57 [0,32; 1,00]; p=0,0499
Kognitive Funktion
NE vs. NE HR=0,42 [0,28; 0,64]; p<0,0001
MySIm-Q Total Impact Score – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung
NE vs. NE HR=0,61 [0,32; 1,19]; p=0,1453
Verträglichkeit Weder Zusatznutzen noch Schaden
Gesamtraten
<i>Gesamtrate UE</i>
0,36 vs. 0,30 Monate HR=0,86 [0,71; 1,06]; p=0,1535
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
0,85 vs. 0,82 Monate HR=0,94 [0,77; 1,16]; p=0,5801
Schwerwiegende UE
NE vs. 31,44 Monate HR=1,07 [0,80; 1,42]; p=0,6589

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)
2. Datenschnitt (01.05.2024)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)
NE vs. NE HR=0,47 [0,18; 1,21]; p=0,1163
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NE vs. NE HR=0,42 [0,04; 4,18]; p=0,4624
UE von besonderem Interesse (Sekundärmalignome)
<i>Jegliche UE</i>
NE vs. NE HR=0,97 [0,56; 1,69]; p=0,9114
UE von besonderem Interesse (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
<i>Jegliche UE</i>
0,26 Monate n/N=151/196 (77,0%)
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE n/N=7/196 (3,6%)
<i>Schwerwiegende UE</i>
NE n/N=0/196 (0,0%)
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i>
NE n/N=0/196 (0,0%)
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>
NE n/N=0/196 (0,0%)
UE von besonderem Interesse (Neurotoxizität)
<i>Jegliche UE</i>
NE n/N=46/196 (23,5%)
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE n/N=9/196 (4,6%)
<i>Schwerwiegende UE</i>
NE n/N=0/196 (0,0%)
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i>

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)
2. Datenschnitt (01.05.2024)
NE n/N=0/196 (0,0%)
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>
NE n/N=0/196 (0,0%)
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT
<i>PT Thrombozytopenie</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=2,34 [1,61; 3,41]; p<0,0001
<i>PT Anämie</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=2,79 [1,82;4,26]; p<0,0001
<i>PT Lymphopenie</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=1,81 [1,11; 2,96]; p=0,0176
<i>PT Leukopenie</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=2,62 [1,26; 5,45]; p=0,0102
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=2,21 [1,14; 4,30]; p=0,0188
SOC Erkrankungen des Immunsystems
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=10,44 [2,44; 44,70]; p=0,0016
<i>PT Hypogammaglobulinämie</i>
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
NE vs. NE HR=8,30 [1,917; 33,13]; p=0,0048
SOC Psychiatrische Erkrankungen
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)
2. Datenschnitt (01.05.2024)
NE vs. NE HR=0,23 [0,07; 0,80]; p=0,0214
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MySim-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; NE: Nicht erreicht, PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term, PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: System Organ Class, SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: J&J Zusatzanalysen (16)

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-146: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind	Beträchtlicher 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

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.

auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95% - Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009, Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juni 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.08.2024 B4 in Kraft getreten am 29. August 2024. 2024 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3649/VerfO_2024-04-04_2024-06-20_iK_2024-11-08.pdf.
2. Einsele H, Dhakal B, Potluri R, Schechter J, Deraedt W, Lendvai N, et al. *P46 SEER-Medicare Database: Real-World treatments and outcomes in patients with lenalidomide-refractory relapsed Multiple Myeloma treated with 1-3 prior lines of therapy, including A PI and IMiD*. HemaSphere. 2023;7(Suppl):36.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

3. EMA. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA/H/C/005095/II/0021. Assessment report. CARVYKTI. International non-proprietary name: Ciltacabtagene autoleucel. 22. Februar 2024. 2024 [abgerufen am: 10.05.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/carvykti-h-c-005095-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. Arslan EG, Yong K, Martin T, Dimopoulos M, Mikhael J, Capra M, et al. *Isatuximab plus carfilzomib und dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (IKEMA): Final overall survival analysis*. Hematol Transfus Cell Ther. 2023;45(S3):13-30.
5. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. *Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (APOLLO): extended follow up of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial*. Lancet Haematol. 2023;10(10):e813-e824.
6. Beksac M, Richardson P, Oriol A, Lindsay J, Schjesvold F, Galli M, et al. *0A-44: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma (OPTIMISMM): final survival outcomes from a randomized, open-label, phase 3 trial*. 20th International Myeloma Society Annual Meeting. 2023:27-28.
7. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. *Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study*. Blood Adv. 2023;7(14).
8. Richardson G, Perrot A, San Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, et al. *Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone versus pomalidomide-dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: final overall survival analysis*. Haematologica. 2024.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022. 2022 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
10. O'Donnell EK, Shapiro YN, Yee AJ, Nadeem O, Hu BY, Laubach JP, et al. *Quality of life, psychological distress, and prognostic perceptions in patients with multiple myeloma*. Cancer. 2022;128(10):1996-2004.
11. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung*. Stand: Februar 2024. 2024.
12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMNOVID® Hartkapseln*. Stand: August 2023. 2023.
13. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*. Stand: Mai 2021. 2021.
14. Leitlinienprogramm Onkologie. Patientenleitlinie – Multiples Myelom. 1. Auflage (Stand: November 2022). 2022 [abgerufen am: 25.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Multiples_Myelom_169v100.pdf.

15. Cohen AD, Parekh S, Santomasso BD, Gállego Pérez-Larraya J, van de Donk NWCJ, Arnulf B, et al. *Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies.* Blood cancer journal. 2022;12(2):32.
16. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen (CARTITUDE-4; 2. Datenschnitt).* 2024.
17. 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) Ciltacabtagen autoleucel (rezidiviertes / refraktäres Multiples Myelom, nach mind. 3 Vortherapien), Stand: 17. August 2023. 2023 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9716/2023-08-17_AM-RL-XII_Ciltacabtagen%20autoleucel_D-919_TrG.pdf.
18. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2023-B-191 Ciltacabtagen Autoleucel zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom.* 2023.
19. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation CARVYKTI® Infusionsdispersion.* Stand: Juli 2024. 2024.
20. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-173. (Datum: 11. September 2024) Ciltacabtagene Autoleucel zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms.* 2024.
21. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-191, (Datum: 30. Oktober 2024) Ciltacabtagene Autoleucel zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom.* 2024.
22. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-173, (Datum: 26. September 2019) JNJ-68284528 zur Behandlung des multiplen Myeloms.* 2019.
23. Janssen-Cilag GmbH. *Übersicht zweckmäßiger Vergleichstherapien im rezidivierten und refraktären Multiplen Myelom.* 2024.
24. Onkopedia. *Multiples Myelom Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* Stand: Oktober 2024. 2024 [abgerufen am: 21.11.2024]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
25. DGHO. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V: Idecabtagen Vicleucel, veröffentlicht am 1. Juli 2024, Vorgangsnummer 2024-04-01-D-1057, IQWiG Bericht Nr. 1816.* 2024 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/idecabtagen_vicleucel/idecabtagen-vicleucel-dgho-dsmm-gmmg-20240722.pdf.
26. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Idecabtagen vicleucel (D-1057).* 2024.

27. 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) Idecabtagen vicleucel (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien).* Stand: 19. September 2024. 2024.
28. AM-NutzenV. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2023 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/amnutzenv/BJNR232400010.html>.
29. Baertsch M, Schlenzka J, Hielscher T, Raab MS, Sauer S, M M. *Salvage Autologous Transplant and Lenalidomide Maintenance Versus Continuous Lenalidomide/Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma: Long Term Follow up Results of the Randomized GMMG Phase III Multicenter Trial Relapse.* Blood. 2023;142(1):782-784.
30. SGB V. Sozialgesetzbuch V. § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 1988 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
31. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung.* 2024 [abgerufen am: 31.07.2024]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
32. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023.* 2023 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
33. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol - 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).* 2022.
34. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. Auftrag: A10-05. Version: 1.0. Stand: 31.01.2011.* 2011 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf.
35. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.* Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e346.
36. EMA. *European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products.* 2019.
37. FDA. *Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry.* 2018 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
38. Chavda S, Yong K. *Multiple myeloma.* Br J Hosp Med (Lond). 2017;78(2):C21-c27.

39. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie - Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 2. Stand: August 2013.* 2013.
40. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma.* *Leukemia.* 2014;28:258–268.
41. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. *The role of complete response in multiple myeloma.* *The American Society of Hematology.* 2009;114(15):3139–3146.
42. Cappell KM, Kochenderfer JN. *Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far.* *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2023;20:359–371.
43. Laubach J, Richardson P, Anderson K. *Multiple myeloma.* *Annu Rev Med.* 2011;62:249–264.
44. Mina R, Oliva S, Boccadoro M. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives.* *J Clin Med* 2020;9(7):2142.
45. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, Puig N. *Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma.* *Blood.* 2014;123:3073–3079.
46. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. *New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma.* *Blood.* 2015;125:3059–3068.
47. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom.* *Der Onkologe.* 2014;20:250–256.
48. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0. 2019 [abgerufen am: 24.09.2024].* Verfügbar unter: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>.
49. Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ. *Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis.* *Eur J Haematol.* 2016;97(5):416–429.
50. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group.* *Ann Med.* 2009;33(5):337–343.
51. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ5D-5L.* *Pharmacoeconomics.* 2018;36(6):663–674.
52. König HH, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, Leidl R. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease.* *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(11):1205–1215.
53. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, Sprangers MA. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* *Qual Life Res.* 2004;13(2):311–320.
54. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.* 2001.
55. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1061. Auftrag: A20-97. Version: 1.0, Stand: 25.02.2021. 2021 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.*

56. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-376.
57. Wisloff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al. *Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma*. Br J Haematol. 1996;92(3):604-613.
58. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. *Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement*. J Clin Epidemiol. 1997;50(4):441-450.
59. Gries KS, Fastenau J, Seo C, Potrata B, Iaconangelo C, Serrano D. *Development of the Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire: A New Patient-Reported Outcome Instrument to Assess Symptom and Impacts in Patients With Multiple Myeloma*. Value in Health. 2021;24(12):1807–1819.
60. Janssen Global Services. *Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q) Evidence Dossier. Stand: 05.05.2023*. 2023.
61. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) vom 20. Mai 2021*. 2021 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
62. Snyder E, Svetnik V, Tao P, Lines C, Herring WJ. *Performance of the patient global impressions – Severity scale as a self-reported patient assessment of insomnia severity*. Journal of the Neurological Sciences. 2017;381:294.
63. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. *Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*. BMC Urol. 2012;12:30.
64. Yalcin I, Bump RC. *Validation of two global impression questionnaires for incontinence*. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98-101.
65. Bjelic-Radisic V, Trutnovsky G, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E. *Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGIS) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2013;73(05).
66. Janssen Research & Development LLC. *Primary Analysis Clinical Study Report - 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)*. 2023.
67. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. *Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)*. J Natl Cancer Inst. 2014;106(9).
68. Mendoza TR, Dueck AC, Bennett AV, Mitchell SA, Reeve BB, Atkinson TM, et al. *Evaluation of different recall periods for the US National Cancer Institute's PRO-CTCAE*. Clinical Trials. 2017;14(3):255–263.

69. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, et al. *Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)*. JAMA Oncol. 2015;1(8):1051–1059.
70. Janssen Research & Development. *Statistical Analysis Plan - 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*. 2022.
71. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. *Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma*. N Engl J Med. 2023;389(4):335-347.
72. Janssen Research & Development LLC. A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-4). NCT04181827. ClinicalTrials.gov; 2024 [abgerufen am]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04181827>.
73. Janssen Research & Development LLC. A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with R. 2019-001413-16. EU Clinical Trials Register (EU-CTR); 2024 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001413-16>.
74. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Amendment 1 zur 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: Ciltacabtagene Autoleucel (Datum: 21. Juli 2023). 2023 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6675/2023-08-17_Amendment-1-G-BA_Ciltacabtagene-autoleucel_D-919.pdf.
75. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Amendment 2 zur 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: Ciltacabtagene Autoleucel (Datum: 21. Juli 2023). 2023 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6676/2023-08-17_Amendment-2-G-BA_Ciltacabtagene-autoleucel_D-919.pdf.
76. 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) Ciltacabtagene autoleucel (rezidiviertes / refraktäres Multiples Myelom, nach mind. 3 Vortherapien). Stand: 17. August 2023). 2023 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6126/2023-08-17_AM-RL-XII_Ciltacabtagene%20autoleucel_D-919_BAnz.pdf.
77. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von

- Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ciltacabtagen autoleucel. Stand: 17. August 2023. 2023 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10313/2023-08-17_AM-RL-XII_Ciltacabtagen%20autoleucel_D-919_ZD.pdf.
78. Janssen Research & Development LLC. *120-Day Safety Update - Ciltacabtagene Autoleucel for the Treatment of Patients with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma Who Received 1 to 3 Prior Lines of Therapy (JNJ-68284528)* (Stand: 07.09.2023). 2023.
79. Janssen Research & Development LLC. *Survival Analysis Clinical Study Report (Second Interim Analysis): 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)*. 2024.
80. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A24-02. Version: 1.0, Stand: 27.03.2024. 2024 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a24-02_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
81. Ziegler A, Lange S, Bender R. *Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test*. Dtsch Med Wochenschr. 2004;129(17):T4–T6.
82. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1*. Blood. 2011;117:4691-4695.
83. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia. 2006;20:1467-1473.
84. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia. 2007;21:1134.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-147 (Anhang 4-A1): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2024	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(ciltacel or cilta-cel or ciltacabtagene or carvykti).mp.	24
2	(JNJ68284528 or "JNJ 68284528" or JNJ4528 or "JNJ 4528" or "Icar b38m").mp.	8
3	1 or 2	27
4	remove duplicates from 3	27

Tabelle 4-148 (Anhang 4-A1): Dokumentation der Recherche in Medline

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions (R) 1946 to August 29, 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(ciltacel or cilta-cel or ciltacabtagene or carvykti).mp.	116
2	(JNJ68284528 or "JNJ 68284528" or JNJ4528 or "JNJ 4528" or "Icar b38m").mp.	9
3	1 or 2	123
4	limit 3 to (english or german)	121
5	remove duplicates from 4	120

Tabelle 4-149 (Anhang 4-A1): Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	Embase 1974 to 2024 August 30	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ciltacabtagene autoleucl/	550
2	(ciltacel or cilta-cel or ciltacabtagene or carvykti).mp.	584
3	(JNJ68284528 or "JNJ 68284528" or JNJ4528 or "JNJ 4528" or "Icar b38m").mp.	111
4	1 or 2 or 3	642
5	4 not medline.cr.	636
6	limit 5 to (english or german)	634
7	6 not conference abstract.pt.	385
8	remove duplicates from 7	385

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:

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-150 (Anhang 4-B1): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	02.09.2024
Suchstrategie	Ciltacel OR Cilta-cel OR Ciltacabtagene OR CARVYKTI OR JNJ-68284528 OR JNJ68284528 OR JNJ 68284528 OR JNJ-4528 OR JNJ4528 OR JNJ 4528 OR LCAR-B38M OR LCAR B38M im Feld [Other Terms]
Link	https://clinicaltrials.gov/search?term=Ciltacel%20OR%20Cilta-cel%20OR%20Ciltacabtagene%20OR%20CARVYKTI%20OR%20JNJ-68284528%20OR%20JNJ68284528%20OR%20JNJ%2068284528%20OR%20JNJ-4528%20OR%20JNJ4528%20OR%20JNJ%204528%20OR%20LCAR-B38M%20OR%20LCAR%20B38M
Treffer	21 (Registereinträge)

Tabelle 4-151 (Anhang 4-B1): Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	26.08.2024
Suchstrategie	Ciltacel OR Cilta-cel OR Ciltacabtagene OR CARVYKTI OR JNJ-68284528 OR (JNJ 68284528) OR JNJ68284528 OR JNJ-4528 OR JNJ4528 OR (JNJ 4528) OR LCAR-B38M OR (LCAR B38M) [Search Terms]
Treffer	6 (Registereinträge)

Tabelle 4-152 (Anhang 4-B1): Dokumentation der Recherche in CTIS

Studienregister	CTIS
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	02.09.2024
Suchstrategie	[1] Ciltacel [2] Cilta-cel [3] Ciltacabtagene [4] CARVYKTI [5] JNJ-68284528 [6] JNJ68284528 [7] JNJ 68284528 [8] JNJ-4528 [9] JNJ4528 [10] JNJ 4528 [11] LCAR-B38M [12] LCAR B38M im Feld [Contain any of these terms]
Treffer	6 (Nach Bereinigung um mehrfach identifizierte Studien) [1] 1, [2] 5, [3] 4, [4] 5, [5] 2, [6] 0, [7] 2, [8] 0, [9] 0, [10] 0, [11] 0, [12] 0

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 (31).

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

Es wurde keine im Volltext gesichteten Publikationen ausgeschlossen, daher nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-153 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	21	20	1
EU-CTR	6	5	1
CTIS	6	5	1
Summe	33	30	3

Tabelle 4-154 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT03758417	Nanjing Legend Biotech Co. 28.12.2022. A Phase 2, Open-Label Study of LCAR-B38M CAR-T Cells, a Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/study/NCT03758417	Studientyp
2	NCT03090659	Nanjing Legend Biotech Co. 12.06.2023. A Clinical Study of Legend Biotech BCMA-chimeric Antigen Receptor Technology in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma Patients https://clinicaltrials.gov/study/NCT03090659	Studientyp
3	NCT03548207	Janssen Research & Development, LLC. 02.04.2024. A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, A Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/study/NCT03548207	Studientyp
4	NCT03674463	Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 14.12.2018. LCAR-B4822M-02 Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/study/NCT03674463	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
5	NCT04452994	Janssen Research & Development, LLC. 01.07.2020. Individual Patient IND Expanded Access Program JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy for Patient J.M. With Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/study/NCT04452994	Population
6	NCT05346835	Janssen Scientific Affairs, LLC. 06.12.2023. Intermediate-Size Population Expanded Access Program (EAP) for Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-cel) Out-of-Specification (OOS) in Patients With Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/study/NCT05346835	Studientyp
7	NCT04133636	Janssen Research & Development, LLC. 14.08.2024. 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://clinicaltrials.gov/study/NCT04133636	Studientyp
8	NCT05767359	Dana-Farber Cancer Institute. 18.07.2024. CAR- PRISM (PRrecision Intervention Smoldering Myeloma): A Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in High-Risk Smoldering Myeloma https://clinicaltrials.gov/study/NCT05767359	Population
9	NCT05347485	Janssen Scientific Affairs, LLC. 05.02.2024. A Safety and Efficacy Study of JNJ-68284528 (Ciltacabtagene Autoleucl) Out-of-Specification (OOS) for Commercial Release in Patients With Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/study/NCT05347485	Intervention
10	NCT05201781	Janssen Research & Development, LLC. 14.08.2024. Long-term Follow-up Study for Participants Previously Treated With Ciltacabtagene Autoleucl https://clinicaltrials.gov/study/NCT05201781	Studientyp
11	NCT06550895	Janssen Research & Development, LLC. 13.08.2024. A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of Ciltacabtagene Autoleucl and Talquetamab for the Treatment of Participants With High-Risk Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/study/NCT06550895	Intervention
12	NCT06577025	Janssen Research & Development, LLC. 29.08.2024. A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Different Sequences of Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-cel), Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC (Tal-D) and Teclistamab SC in Combination With Daratumumab SC (Tec-D) Following Induction With Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) in Participants With Standard-risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/study/NCT06577025	Population
13	NCT06574126	PETHEMA Foundation. 29.08.2024. Phase II Open-Label, Single Arm, Multicenter Study of Ciltacabtagene Autoleucl in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (GEM-CAR-HiRisMM) https://clinicaltrials.gov/study/NCT06574126	Population
14	NCT04923893	Janssen Research & Development, LLC. 17.07.2024. A Phase 3 Randomized Study Comparing Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) Followed by Ciltacabtagene Autoleucl,	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA Versus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) Followed by Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Therapy in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT04923893	
15	NCT05257083	Stichting European Myeloma Network. 21.08.2024. A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Ciltacabtagene Autoleucl Versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Transplant Eligible https://clinicaltrials.gov/study/NCT05257083	Population
16	NCT05666700	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. 11.04.2024. CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Myeloma With Extramedullary Disease - an in Vivo Imaging and Molecular Monitoring Study https://clinicaltrials.gov/study/NCT05666700	Studientyp
17	NCT05498545	Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 12.08.2022. A Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Universal BCMA-targeted LUCAR-B68 Cells Product in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/study/NCT05498545	Intervention
18	NCT06185751	Washington University School of Medicine. 26.08.2024. Phase 1 Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of the Safety and Efficacy of CS1 CAR-T (WS-CART-CS1) in Subjects With Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/study/NCT06185751	Intervention
19	NCT05414162	University Hospital, Bonn. 15.06.2022. Multiparametric Cardiac MRI in Oncological Patients Under Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT05414162	Population
20	NCT05393804	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 20.02.2024. Feasibility Trial of Autologous Anti-B Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Using Ide-Cel for Multiple Myeloma Patients Status Post Hematopoietic Cell Transplantation https://clinicaltrials.gov/study/NCT05393804	Intervention
<i>EU-Clinical Trials Register</i>			
21	2021-003284-10	Stichting European Myeloma Network (EMN). 10.10.2022. A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Ciltacabtagene Autoleucl versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethas(...) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003284-10	Population
22	2021-001242-35	Janssen-Cilag International NV. 02.08.2021. A Phase 3 Randomized Study Comparing Bortezomib, Lenalidomide and	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Dexamethasone (VRd) followed by Ciltacabtagene Autoleucl, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA(...) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001242-35	
23	2020-005521-84	Janssen-Cilag International NV. 17.05.2022. Long-term Follow-up Study for Participants Previously Treated with Ciltacabtagene Autoleucl https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005521-84	Studientyp
24	2018-004124-10	Janssen-Cilag International NV. 07.08.2020. 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	Studientyp
25	2018-000121-32	Janssen-Cilag International NV. 03.09.2019. A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000121-32	Studientyp
<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>			
26	2023-507632-20-00	European Myeloma Network Stichting. 00.00.0000. A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Ciltacabtagene Autoleucl versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Transplant Eligible https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507632-20-00	Population
27	2023-510560-12-00	Fundacion Pethema. 00.00.0000. Phase II Open-Label, Single Arm, Multicenter Study of Ciltacabtagene Autoleucl in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (GEM-CAR-HiRiSMM) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510560-12-00	Population
28	2023-505850-16-00	Janssen-Cilag International. 05.08.2021. A Phase 3 Randomized Study Comparing Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) followed by Ciltacabtagene Autoleucl, a Chimeric Antigen Receptor T cell(CAR-T) Therapy Directed Against BCMA versus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) followed by Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Therapy in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505850-16-00	Population
29	2023-505530-10-00	Janssen-Cilag International. 14.09.2022. Long-term Follow-up Study for Participants Previously Treated with Ciltacabtagene Autoleucl https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505530-10-00	Studientyp

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	2023-506587-13-00	Janssen-Cilag International. 30.01.2020. 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 CARTITUDE-2 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506587-13-00	Studientyp
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU-Clinical Trials Register: Start Date Clinical Trials Information System (CTIS): Start Date			

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 4-155 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 4-155 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CARTITUDE-4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit von Ciltacabtagene autoleucl (Ciltacel) gegenüber einer Therapie mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) oder Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) bei Patienten mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktären Multiplen Myelom, die zuvor bereits 1-3 Vortherapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator (IMiD) und einen Proteasom-inhibitor (PI).</p> <p>Hypothese: Ciltacel verlängert das Progressionsfreie Überleben (PFS) gegenüber einer Therapie mit PVd oder DPd bei Patienten mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktären Multiplen Myelom, die zuvor bereits 1-3 Vortherapien erhalten haben, darunter einen IMiD und einen PI.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inkl. Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer Stratifizierung der Randomisierung nach der vom Studienarzt gewählten Therapie (PVd vs. DPd), International Staging System (ISS) Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)</p> <p>Verblindung: Open-Label</p> <p>Design: Zweiarstig, parallel, aktiv-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Studienphase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Datum des Ursprungs-Protokolls: 25.10.2019</p> <p>Amendment 1 (20.03.2020): Amendment zur Ergänzung anderer Neurotoxizitäten als Sicherheitsrisiken und zur Implementierung</p>

		<p>zusätzlicher Maßnahmen zum Monitoring und zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Sicherheitsinformationen zur Einbeziehung anderer Neurotoxizitäten • Überarbeitungen zur Erweiterung der klinischen Studienpopulation durch die Möglichkeit des Einschlusses von Studienteilnehmern, die anti-HBc (Hepatitis B-Core)-positiv sind, mit oder ohne anti-HBs (Hepatitis B-Surface)-Positivität • Zeitliche Anpassung der MRD (minimale Resterkrankung, minimal residual disease)-Testung • Klarstellungen im Zeitplan für Studienaktivitäten, bezüglich den Ein- und Ausschlusskriterien und den Studieninterventionen • Überarbeitung der Erhebungszeitpunkte in der Nachbeobachtung nach Infusion um die Konsistenz zu anderen Studien im Programm zu gewährleisten • Reduzierung der Entnahme bestimmter pharmakokinetischer Proben • Überarbeitungen, um Flexibilität bei der Erhebung von Labordaten zu ermöglichen • Fehlerkorrekturen im Zeitplan für Studienaktivitäten, bei der Definition des Studienendes, dem Management und der Prophylaxe bestimmter Nebenwirkungen, der Erhebung gesundheitsökonomischer Daten und in der unterstützenden Dokumentation • Aktualisierung der Nutzen-Risiko Bewertung auf Basis aktueller klinischer Daten • Überarbeitete Empfehlungen bei Infektionen • Ergänzung eines weiteren sekundären Endpunktes aus Konsistenzgründen • Ergänzung von Empfehlungen zur Berücksichtigung bei einer Bridging-Therapie • Ergänzung, dass Studienteilnehmer mit bestätigter Krankheitsprogression nach Bridging-Therapie Ciltacel erhalten können, sofern dies der Studienarzt beantragt • Überarbeitungen bezüglich der Möglichkeit, die Behandlung auch nach Studienende fortzuführen • Überarbeitete Definition der Postmenopause zur Konsistenz mit dem Pomalidomid Schwangerschaftspräventionsprogrammes • Zusätzliche Empfehlungen für Zytopenie und Hypogammaglobulinämien • Ergänzung des Gradings in den Tabellen zum CRS und ICANS (Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom) Management im Kontext der Aufnahme der ASBMT (American
--	--	---

		<p>Society for Blood and Marrow Transplantation) Kriterien in die Studienprotokolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung auf die aktuelle Version des MySim-Q (Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire) Fragebogens <p>Amendment 2 (02.07.2021):</p> <p>Amendment mit Empfehlungen zur Durchführung der Studie während der Covid-19 Pandemie, zur Ermöglichung eines verbesserten Zugangs für Patienten durch Senken der Einschlusskriterien für die Studienaufnahme und zur Überarbeitung der Anforderungen der Berichterstattung zur Sicherheit, um eine erweiterte Datenerhebung zu ermöglichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung von Empfehlungen für die Durchführung der Studie während der Covid-19-Pandemie, einschließlich Hinweise zur Verabreichung von Impfstoffen • Aktualisierung der Ausschlusskriterien bezüglich Impfungen • Aktualisierung und Klarstellung der Kriterien für das Vorliegen einer messbaren Erkrankung, die für eine dokumentierte Diagnose eines Multiplen Myeloms bei Screening erforderlich ist • Überarbeitung der Ausschlusskriterien und Streichung des Ausschlussgrundes „Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung innerhalb von 2 Jahren“ • Überarbeitung der Untersuchungszeitpunkte für die radiologische Bewertung von Plasmozytomen • Überarbeitung der Erhebungen von Knochenmarksproben • Ergänzung von Anweisungen für die Verabreichung von Dexamethason bei Studienteilnehmern die Dexamethason als Teil der Therapie mit PVd erhalten • Überarbeitung der Kriterien für den Erhalt des Konditionierungsschemas • Überarbeitung der unzulässigen Therapien • Aktualisierte Empfehlungen zur Dosisanpassung für Pomalidomid und/oder Bortezomib und Daratumumab bei hämatologischer Toxizität • Ergänzung der Liste der durchzuführenden Labortests • Ergänzungen der Gründe für das Absetzen der Behandlung • Ergänzungen für die Einstufung und Abgrenzung der unerwünschten Ereignisse CRS und Neurotoxizität • Entfernung des Tumorlyse-Syndroms als unerwünschtes Ereignis von besonderem
--	--	--

		<p>Interesse (adverse events of special interest, AESI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung einzelner Erhebungsmethoden und - Zeitpunkten von Laborwerten <p>Amendment 3 (14.06.2022):</p> <p>Amendment zur Information der Prüfarzte, dass Studienteilnehmer nach dem Erhalt von Ciltacel möglicherweise ein höheres Risiko eines schweren bzw. fatalen Verlaufs einer Covid-19 Infektion haben, sowie für zusätzliche Empfehlungen zur Prävention und Mitigation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Hinweise zur Prävention und zum Umgang mit Covid-19-Infektionen, einschließlich der Bedeutung von Impfstoffen und anderen präventiven Maßnahmen • Ergänzung der Erhebung von Covid-19-Infektionen während des ersten Jahres nach der Infusion mit Ciltacel • Ergänzungen und Klarstellungen einzelner klinischer Erhebungszeitpunkte von Laborwerten und unerwünschten Ereignissen • Aktualisierung des Managements des CRS <p>Amendment 4 (18.08.2022):</p> <p>Amendment zur Anpassung der Anzahl der nötigen PFS- Ereignisse die erforderlich sind, damit die Interimsanalyse erfolgt. Auf Wunsch der zuständigen Behörde wird die Interimsanalyse durchgeführt, nachdem etwa 75% der insgesamt erwarteten PFS- Ereignisse beobachtet wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die PFS-Interimsanalyse erfolgt wenn etwa 188 PFS-Ereignissen beobachtet wurden (ursprünglich ca. 165 Ereignissen), was einem Anteil von 75% der insgesamt geplanten 250 PFS-Ereignissen (ursprünglich von 66% der insgesamt geplanten PFS-Ereignisse) entspricht • Die geschätzte Anzahl der Gesamtüberleben-Ereignisse beim Erreichen der PFS Interimsanalyse wird entsprechend geändert • Überarbeitung zur Klarstellung, dass die Patienten beim Screening auf IgG, IgA, IgM, IgD und IgE getestet werden. Nur Patienten, bei denen beim Screening ein Myelom vom Typ IgD oder IgE festgestellt wird, müssen nach dem Screening auf IgD und IgE getestet werden. • Es wurde hinzugefügt, dass die Studienzentren benachrichtigt werden, wenn eine Probe eines Studienteilnehmers positiv auf RCL getestet wurde, und dass, wenn ein Patient keine positive Probe hat, RCL nach dem 12-Monats-Visite nicht mehr getestet werden muss.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Kategorie der "anderen Neurotoxizitäten" wurde in Bewegungs- und neurokognitive Toxizität (d. h. Parkinsonismus), Hirnnervenlähmungen, periphere Neuropathie und Guillain-Barré-Syndrom unterteilt. • Es wurden Hinweise zu den Arten von Maßnahmen und zur Dokumentation von Maßnahmen hinzugefügt, die ausnahmsweise durch häusliche Krankenpflege durchgeführt werden können.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms, definiert als <ul style="list-style-type: none"> - Diagnose des Multiplen Myeloms gemäß IMWG-Kriterien - Messbare Erkrankung bei Screening, definiert als - Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden oder - Leichtkettenmyelom ohne messbares M-Protein im Serum oder Urin: Serum Freie Leichtketten ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis Serum Freie Leichtketten <p>Anmerkung: Lokale Laboruntersuchungen können zur Feststellung einer messbaren Erkrankung herangezogen werden, mit einem lokalen Laborergebnis $\geq 125\%$ der Anforderungen. Studienteilnehmer müssen jedoch vor Randomisierung Laboruntersuchungen zur Bewertung von Krankheiten durch das zentrale Labor erhalten haben. Falls Untersuchungen des zentralen und des lokalen Labors am selben Tag durchgeführt werden, werden nur die Ergebnisse des zentralen Labors berücksichtigt.</p> 3. Erhalt von 1 bis 3 vorherigen Therapielinien, einschließlich eines PI und eines IMiD. Studienteilnehmer müssen mindestens einen vollständigen Therapiezyklus jeder Therapielinie durchlaufen haben, es sei denn, Progression war das beste Ansprechen auf die Therapielinie. <p>Anmerkung: Induktion mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation (SCT), Konsolidierung und Erhaltungstherapie gilt als eine Therapielinie.</p> 4. Dokumentierter Nachweis einer Progression nach IMWG-Kriterien basierend auf der Beurteilung des Studienarztes während oder

		<p>innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Behandlung.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Studienteilnehmer mit nur 1 vorherigen Therapielinie müssen innerhalb von 36 Monaten nach einer SCT progredient geworden sein, oder falls nicht transplantiert, innerhalb von 42 Monaten nach Beginn der initialen Therapie. 6. Lenalidomid-refraktär gemäß IMWG-Konsens Richtlinien (Ausbleiben eines minimalen Ansprechens oder Progression während oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der Therapie mit Lenalidomid). Progression während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis Lenalidomid, die zur Erhaltung verabreicht wurde, erfüllt dieses Kriterium. Patienten, die mehr als 1 vorherige Therapielinie erhalten haben, müssen nicht Lenalidomid-refraktär auf ihre letzte Vortherapielinie sein. Studienteilnehmer müssen jedoch Lenalidomid-refraktär in mindestens einer vorherigen Therapielinie sein. 7. ECOG-PS Grad 0 oder 1 8. Klinische Laborwerte müssen die folgenden Kriterien während der Screening Phase erfüllen (erneute Untersuchungen sind erlaubt, jedoch müssen die folgenden Kriterien bei der letzten Untersuchung vor Randomisierung erfüllt sein): <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin $\geq 8,0$ g/dl (ohne vorherige Transfusion roter Blutzellen innerhalb von 7 Tagen vor dem Labortest; rekombinantes humanes Erythropoetin erlaubt) - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1 \times 10^9/l$ (ohne rekombinanten Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) innerhalb von 7 Tagen und ohne pegylierten G-CSF innerhalb von 14 Tagen vor dem Labortest) - Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/l$ (ohne vorherige Thrombozytentransfusion innerhalb von 7 Tagen vor dem Labortest) bei Studienteilnehmern bei denen <50% der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind; Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ (ohne vorherige Thrombozytentransfusion innerhalb von 7 Tagen vor dem Labortest) bei Studienteilnehmern bei denen $\geq 50\%$ der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind - Lymphozytenzahl $\geq 0,3 \times 10^9/l$ - Aspartat-Aminotransferase ≤ 3 x obere Grenze des Normalwertes (ULN) - Alanin-Aminotransferase ≤ 3 x ULN - Gesamt Bilirubin $\leq 2,0$ x ULN; außer bei Studienteilnehmern mit kongenitaler
--	--	---

		<p>Bilirubinämie, wie dem Gilbert Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin $\leq 1,5$ x ULN erforderlich)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ≥ 40 ml/min pro $1,73$ m² (zu berechnen anhand der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Formel) <p>9. Frauen im gebärfähigen Alter müssen 2 negative Schwangerschaftstests vor Therapiebeginn mit PVd oder DPd vorweisen. Der erste Schwangerschaftstest muss 10-14 Tage vor Therapiebeginn mit PVd oder DPd und vor Randomisierung erfolgen. Der zweite Schwangerschaftstest muss innerhalb von 24 Stunden vor Therapiebeginn mit PVd oder DPd erfolgen. Der Studienarzt muss die negativen Testergebnisse verifizieren vor Therapiebeginn mit PVd oder DPd.</p> <p>10. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich dazu verpflichten, entweder dauerhaft auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder der simultanen Anwendung von 2 zuverlässigen Verhütungsmethoden zustimmen. Hierbei muss es sich um eine hoch effektive Verhütungsmethode (Ausfallrate von $< 1\%$ pro Jahr bei konsistenter und korrekter Anwendung) und um eine weitere effektive Methode handeln (d. h. männliches Latex- oder Synthetik-Kondom, Diaphragma oder Portiokappe). Die Patientinnen müssen zustimmen, beide Verhütungsmethoden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der informierten Einwilligungserklärung bis mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis Daratumumab oder Bortezomib oder 28 Tage nach der letzten Dosis Pomalidomid, je nachdem was später eintritt (Arm A) oder mindestens 1 Jahr nach Erhalt der Ciltacel Infusion oder mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis Daratumumab oder Bortezomib oder 28 Tage nach der letzten Dosis Pomalidomid, je nachdem was später eintritt (Arm B), einzuhalten. Zuverlässige Verhütung ist selbst dann indiziert, wenn eine Historie von Infertilität besteht, es sei denn, aufgrund einer Hysterektomie. Frauen im gebärfähigen Alter sollten, falls nötig, an einen qualifizierten Arzt für Verhütungsmethoden überwiesen werden. Beispiele hoch effektiver Verhütungsmethoden umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anwenderunabhängige Methoden: 1) Implantierbare Gestagen-basierte hormonelle Verhütung, die den Eisprung verhindert; 2) Intrauterinpeessar; intrauterines Hormonfreisetzungssystem; 3) vasktomierter Partner (Vasektomie muss
--	--	--

		<p>durch 2 negative Spermioogramme bestätigt sein)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anwenderabhängige Methoden: Gestagenbasierte hormonelle Verhütung, die den Eisprung verhindert (oral oder injizierbar). Östrogen-enthaltende hormonelle Verhütung ist kontraindiziert aufgrund des erhöhten Risikos thromboembolischer Ereignisse mit Pomalidomid. Anmerkung: Es kann zu Wechselwirkungen zwischen hormoneller Verhütung und der Studienbehandlung kommen, was die Wirksamkeit der Verhütungsmethode reduzieren kann. - Frauen im gebärfähigen Alter müssen den Verhütungskriterien des lokalen Pomalidomid Schwangerschaftspräventionsprogrammes folgen. <p>11. Männer müssen sich dazu verpflichten, entweder dauerhaft auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei sexueller Aktivität mit einer Frau im gebärfähigen Alter oder einer schwangeren Frau der Anwendung einer Barrieremethode zur Verhütung (z. B. Latex- oder Synthetik-Kondom mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Suppositorium) vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der informierten Einwilligungserklärung bis mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis Daratumumab oder Bortezomib oder 28 Tage nach der letzten Dosis Pomalidomid, je nachdem was später eintritt (Arm A) oder mindestens 1 Jahr nach Erhalt der Ciltacel Infusion oder mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis Daratumumab oder Bortezomib oder 28 Tage nach der letzten Dosis Pomalidomid, je nachdem was später eintritt (Arm B), zustimmen, selbst nach einer erfolgreichen Vasektomie. - Sollten Verhütung gemäß dem lokalen Pomalidomid Schwangerschaftspräventionsprogramm und für den dort spezifizierten Zeitraum, zustimmen. <p>12. Frauen und Männer müssen sich dazu verpflichten, jeweils keine Eizellen (Ova, Oozyten) oder Sperma während der Studie und für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis Daratumumab oder Bortezomib oder 28 Tage nach der letzten Dosis Pomalidomid, je nachdem was später eintritt (Arm A) oder mindestens 1 Jahr nach Erhalt der Ciltacel Infusion oder mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis Daratumumab oder Bortezomib</p>
--	--	---

		<p>oder 28 Tage nach der letzten Dosis Pomalidomid, je nachdem was später eintritt (Arm B), zu spenden.</p> <p>13. Studienteilnehmer (oder ihre gesetzlichen Vertreter) müssen eine informierte Einwilligungserklärung unterzeichnen, die feststellt, dass er oder sie das Ziel und die erforderlichen Prozeduren der Studie versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Studienteilnehmer müssen bereit und in der Lage sein, die im Studienprotokoll genannten Verbote und Einschränkungen wie in der Einwilligungserklärung spezifiziert, einzuhalten.</p> <p>14. Bereitschaft und Fähigkeit, die im Studienprotokoll spezifizierten Lifestyle Einschränkungen einzuhalten.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Behandlung mit einer CAR-T Therapie jeglicher Zielstruktur. 2. Vorherige Therapie, die gegen BCMA gerichtet ist. 3. Anhaltende Toxizität einer vorherigen Krebstherapie die nicht auf Baseline-Niveau oder Grad 1 oder niedriger abgeklungen ist, mit Ausnahme von Alopezie. 4. Patienten mit peripherer Neuropathie mit Schmerzen vom Grad 1 oder peripherer Neuropathie des Grades 2 oder höher dürfen PVd nicht als Interventions- oder Überbrückungstherapie erhalten; diese Studienteilnehmer können jedoch DPd als Interventions- oder Überbrückungstherapie erhalten. 5. Erhalt einer kumulativen Kortikosteroid Dosis von ≥ 70 mg Prednison innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung. 6. Wurde innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung mit attenuierten Lebendimpfstoffen geimpft. 7. Der Patient hat vor Randomisierung eine der folgenden Antitumorthérapien erhalten: <ul style="list-style-type: none"> - Zielgerichtete Therapie, epigenetische Therapie oder Behandlung mit einer investigativen Medikation oder eines invasiven investigativen Medizinproduktes innerhalb von 14 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was kürzer ist; - Investigativer Impfstoff innerhalb von 4 Wochen; - Monoklonaler Antikörper innerhalb von 21 Tagen;
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> - Zytotoxische Therapie innerhalb von 14 Tagen; - Therapie mit einem PI innerhalb von 14 Tagen; - Therapie mit einem IMiD innerhalb von 7 Tagen; - Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen. Wenn die Bestrahlung jedoch zu palliativen Zwecken erfolgt und $\leq 5\%$ des Knochenmarks bestrahlt wurden, ist der Patient unabhängig vom Zeitpunkt der Strahlentherapie trotzdem geeignet. Radiotherapie von messbaren extramedullären Plasmazytomen innerhalb von 14 Tagen ist nicht erlaubt, auch nicht mit palliativer Intention zur Symptomlinderung. <p>8. Aktive Malignitäten (d. h. progredient oder eine Änderung der Behandlung war in den letzten 24 Monaten erforderlich), die nicht der der Studie zugrunde liegenden Erkrankung entspricht. Die einzigen Ausnahmen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht muskelinvasiver Blasenkrebs, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt angesehen werden kann. - Hautkrebs, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt angesehen werden kann. - Nicht-invasiver Gebärmutterhalskrebs, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt angesehen werden kann. - Lokalisierter Prostatakrebs (NOMO): <ul style="list-style-type: none"> o mit einem Gleason-Score von ≤ 6, behandelt innerhalb der letzten 24 Monate oder unbehandelt und unter Überwachung, o mit einem Gleason-Score von 3+4, der mehr als 6 Monate vor dem Screening behandelt wurde und ein sehr geringes Risiko für ein Wiederauftreten aufweist, oder o mit einer Historie von lokalisiertem Prostatakrebs und Erhalt einer Androgendeprivationstherapie und mit sehr geringem Risiko eines erneuten Auftretens. - Brustkrebs: adäquat behandeltes lobuläres Karzinom in situ oder duktales Karzinom in situ, oder Vorgeschichte von lokalisiertem Brustkrebs und Empfangen von Antihormonellen Mitteln sowie mit sehr geringem Rezidivrisiko.
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> - Malignität mit minimalem Rezidivrisiko, die als geheilt gilt. <p>9. Plasmazell-Leukämie zum Zeitpunkt des Screenings, Waldenström-Makroglobulinämie, POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder primäre AL-Amyloidose.</p> <p>10. Kontraindikationen oder lebensbedrohliche Allergien, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Ciltacel oder seine Hilfsstoffe einschließlich Dimethylsulfoxid oder gegenüber Fludarabin, Cyclophosphamid, Tocilizumab, Pomalidomid oder Dexamethason.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienteilnehmer mit Kontraindikationen oder lebensbedrohlichen Allergien, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Daratumumab dürfen DPd nicht als Therapie im Kontrollarm oder Überbrückungstherapie im Interventionsarm erhalten; diese Studienteilnehmer können jedoch Pvd als Therapie im Kontrollarm oder Überbrückungstherapie im Interventionsarm erhalten. Ebenso werden Studienteilnehmer mit Kontraindikationen oder lebensbedrohlichen Allergien, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Bortezomib nicht mit Pvd als Therapie im Kontrollarm oder Überbrückungstherapie im Interventionsarm behandelt, können jedoch DPd erhalten. <p>11. Schwangere oder Stillende oder solche, die eine Schwangerschaft planen, während sie an dieser Studie teilnehmen oder innerhalb von 3 Monaten nach Erhalt der letzten Dosis Daratumumab oder Bortezomib oder innerhalb von 28 Tage nach der letzten Pomalidomid-Dosis, je nachdem, was später eintritt (Arm A) oder mindestens innerhalb von 1 Jahr nach Erhalt der Ciltacel-Infusion oder mindestens innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis von Daratumumab oder Bortezomib oder innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis von Pomalidomid, je nachdem, was später eintritt (Arm B).</p> <p>12. Beabsichtigung, ein Kind zu zeugen, während der Teilnahme an der Studie oder innerhalb von 3 Monaten nach Erhalt der der letzten Dosis Daratumumab oder Bortezomib oder innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis Pomalidomid, je nachdem, was später eintritt (Arm A), oder mindestens innerhalb von 1 Jahr nach Erhalt der Ciltacel-Infusion oder mindestens innerhalb von 3 Monaten nach Erhalt der letzten Dosis von Daratumumab oder Bortezomib oder innerhalb von 28 Tagen nach</p>
--	--	--

		<p>der letzten Dosis von Pomalidomid, je nachdem, was später eintritt (Arm B).</p> <p>13. Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb von 6 Monaten nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.</p> <p>14. Erhalt eines der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durchführung einer allogenen SCT innerhalb von 6 Monaten vor der Apherese. Bei Erhalt einer SCT muss die immunsuppressive Medikation für 6 Wochen ohne Anzeichen einer Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD: Graft-versus-Host-Disease) abgesetzt sein. Studienteilnehmer mit aktiver GvHD sind ausgeschlossen. - Einer ASZT \leq 12 Wochen vor der Apherese. <p>15. Bekannte aktive oder Vorgeschichte einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des multiplen Myeloms aufweist.</p> <p>16. Studienteilnehmer mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit einem forcierten Ausatemungsvolumen in 1 Sekunde (FEV1) $<$50% des vorhergesagten Normalwerts können DPd nicht als Therapie im Kontrollarm oder Überbrückungstherapie im Interventionsarm erhalten; Studienteilnehmer können jedoch PVd als Therapie im Kontrollarm oder Überbrückungstherapie im Interventionsarm erhalten. Zu beachten ist, dass FEV1-Tests für Studienteilnehmer erforderlich sind, die eine Behandlung mit DPd erhalten sollen und bei denen der Verdacht auf COPD besteht.</p> <p>17. Eines der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seropositiv für das humane Immundefizienz-Virus (HIV) - Hepatitis-B-Infektion: Falls der Infektionsstatus unklar ist, sind quantitative Viruswerte erforderlich, um den Infektionsstatus zu bestimmen. Bei Patienten, die Anti-HBs positiv sind und nicht geimpft wurden oder bei Patienten, die Anti-HBc-positiv mit oder ohne positives Anti-HBs sind, sollten einen Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNA-Quantifizierungstest durchführen lassen. - Hepatitis-C-Infektion (definiert als Anti-Hepatitis-C-Virus [HCV]-Antikörper-positiv oder HCV-RNA (Ribonukleinsäure)-positiv) oder bekanntes Vorliegen einer Hepatitis C. Bei Studienteilnehmer mit bekannter HCV-Infektion in der Vorgeschichte ist für die Studienteilnahme eine Bestätigung des anhaltenden virologischen Ansprechens
--	--	---

		<p>erforderlich, definiert als ≥ 24 Wochen nach Abschluss der antiviralen Therapie.</p> <p>18. Schwerwiegende zugrundeliegende medizinische oder psychiatrische Beschwerden oder Erkrankungen, die die Durchführung oder die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen könnten oder die nach Ansicht des Studienarztes eine Gefahr für die Teilnahme an dieser Studie darstellen würden, wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfordernis von zusätzlichem Sauerstoff zur Aufrechterhaltung der Sauerstoffsättigung; - Nachweis einer schweren aktiven viralen oder bakteriellen Infektion die eine systemische antimikrobielle Therapie erfordert oder Nachweis einer unkontrollierten systemischen Pilzinfektion; - Aktive Autoimmunerkrankung; - Klinische Anzeichen von Demenz oder verändertem Geisteszustand; - Vorgeschichte einer Parkinson-Erkrankung oder einer anderen neurodegenerativen Störung - Klinisch signifikante Herzerkrankung, wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> o New York Heart Association Klasse III oder IV kongestive Herzinsuffizienz; o Myokardinfarkt oder Koronararterien-Bypass-Transplantation ≤ 6 Monate vor Studienaufnahme; o Historie einer klinisch signifikanten ventrikulären Arrhythmie in der Vorgeschichte oder ungeklärte Synkope, von der nicht angenommen wird, dass sie vasovagal oder auf Dehydrierung zurückzuführen ist; o Vorgeschichte einer schweren nicht-ischämischen Kardiomyopathie; o Beeinträchtigte Herzfunktion (LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) $< 45\%$), ermittelt durch Echokardiogramm oder Multiple-Gated-Acquisition-Scan (MUGA) ≤ 8 Wochen vor Randomisierung. <p>19. Größere Operation innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung oder noch nicht vollständig erholt von einer früheren Operation oder eine geplante größere Operation während des Zeitraums, in dem der Patient voraussichtlich an der Studie teilnehmen soll.</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hinweis: Kyphoplastie oder Vertebroplastie gelten nicht als größere Operationen. Wenn unklar ist, ob es sich bei einem Eingriff um eine größere Operation handelt, muss der Studienarzt mit dem Sponsor Rücksprache halten und alle offenen Fragen klären, bevor er einen Studienteilnehmerin die Studie aufnehmen kann.</p> <p>20. Jeglicher Umstand, der die Fähigkeit des Studienteilnehmers beeinträchtigen würde, die geplante Behandlung am Prüfzentrum zu erhalten oder zu vertragen, die Einwilligung nach Aufklärung zu verstehen oder jeder Zustand, bei dem nach Ansicht des Studienarztes die Teilnahme nicht im besten Interesse des Studienteilnehmers wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder jeder Zustand der die gemäß Protokoll vorgesehenen Maßnahmen verhindern, einschränken oder verzerren könnte.</p> <p>Hinweis: Die Prüfarzte sollten sicherstellen, dass alle Kriterien für die Aufnahme in die Studie beim Screening und vor der Randomisierung erfüllt sind. Wenn sich der klinische Zustand eines Studienteilnehmers (beinhaltet Laborergebnisse oder Erhalt zusätzlicher medizinischer Unterlagen) nach dem Screening aber vor der Randomisierung verändert, sodass er oder sie nicht mehr alle Einschlusskriterien erfüllt, sollte der Patient von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienarzt/leiter: Jesus San Miguel Medicine-Haematology and Head of Clinical and Translational Medicine at the University of Navarra Spanien</p> <p>Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte): Australien (6), Belgien (4), Dänemark (1), Deutschland (6), Frankreich (7), Griechenland (1), Großbritannien (7), Israel (3), Italien (5), Japan (8), Korea (3), Niederlande (4), Polen (4), Schweden (3), Spanien (7), USA (19).</p>

5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>PVd/DPd-Arm:</p> <p>Nach der Randomisierung erhalten die Studienteilnehmer innerhalb von 7 Tagen im Kontrollarm PVd oder DPd. Die Entscheidung, ob die Studienteilnehmer mit PVd oder DPd behandelt werden, wird vom Studienarzt vor dem Screening getroffen und hängt davon ab, mit welchen Myelomtherapien die Studienteilnehmer zuvor behandelt wurden.</p> <p>Für das PVd Regime wird Pomalidomid in einer Dosis von 4 mg p.o. an den Tagen 1 bis 14 jedes Zyklus (21-Tage Zyklen) verabreicht, Bortezomib mit einer Dosis von 1,3 mg/m² s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in den ersten 2 Wochen der Zyklen 1 bis 8 und ab Zyklus 9 an den Tagen 1 und 8 verabreicht. Dexamethason wird mit 20 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 in Zyklus 1 bis 8 und an den Tagen 1, 2, 8 and 9 ab Zyklus 9 verabreicht. Studienteilnehmer >75 Jahre sollten in Zyklus 1 bis 8 10 mg Dexamethason p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 erhalten sowie ab Zyklus 9 10 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 8 und 9.</p> <p>Für das DPd Regime wird Daratumumab in einer Dosis von 1800 mg s.c. wöchentlich in den Zyklen 1 und 2 an den Tagen 1, 8, 15 und 22 und alle 2 Wochen in den Zyklen 3 bis 6 an den Tagen 1 und 15 und ab Zyklus 7 alle 4 Wochen an Tag 1 verabreicht (28-Tage Zyklen). Pomalidomid wird in einer Dosis von 4 mg p.o. an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus verabreicht. Dexamethason wird in den ersten beiden Zyklen mit 40 mg p.o./i.v. wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht oder aufgeteilt auf 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23. In den folgenden Zyklen wird Dexamethason ebenfalls wöchentlich mit 40 mg p.o. verabreicht, wobei die Dosis über 2 Tage geteilt werden kann. An Tagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, sollte Dexamethason 1-3 h vor Daratumumab gegeben werden. Studienteilnehmer >75 Jahre sollten in Zyklus 1 eine Dexamethason Dosis von 20 mg p.o./i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 erhalten. Ab Zyklus 2 kann die Dosis auf die Tage 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 aufgeteilt werden.</p> <p>Ciltacel-Arm:</p> <p><u>Apherese</u></p> <p>Im Interventionsarm werden die Studienteilnehmer innerhalb von 3 bis 6 Tagen nach Randomisierung einer Apherese unterzogen, um mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC) zu erwerben. Im Anschluss daran wird Ciltacel aus den im Aphereseprodukt ausgewählten T-Zellen des Studienteilnehmers generiert.</p> <p><u>Bridging-Therapie</u></p>
---	---	--

	<p>Nach der Apherese (spätestens 7 Tage nach Randomisierung) erhalten die Studienteilnehmer für mindestens einen Zyklus PVd oder DPd als Bridging-Therapie. Ob die Studienteilnehmer mit PVd oder DPd als Teil der Überbrückungstherapie im Interventionsarm behandelt werden, wird vom Studienarzt vor dem Screening entschieden und hängt davon ab, mit welchen Myelomtherapien die Studienteilnehmer zuvor behandelt wurden.</p> <p>Für das PVd Regime wird Pomalidomid in einer Dosis von 4mg p.o. an den Tagen 1 bis 14 (21-Tage Zyklus), Bortezomib mit einer Dosis von 1,3 mg/m² s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 und Dexamethason mit 20 mg p.o. (≤75 Jahre) bzw. 10 mg p.o. (>75 Jahre) an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 verabreicht.</p> <p>Für das DPd Regime wird Daratumumab in einer Dosis von 1800 mg s.c. wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 im Zyklus verabreicht (28-Tage Zyklus). Pomalidomid wird in einer Dosis von 4 mg p.o. an den Tagen 1 bis 21 des Zyklus verabreicht und Dexamethason wird mit 40 mg p.o. (≤75 Jahre) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. Alternativ kann die Dosis Dexamethason auf 20 mg auf die Tage 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 aufgeteilt werden. Studienteilnehmer >75 Jahre sollten in Zyklus 1 eine Dexamethason Dosis von 20 mg p.o./i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 erhalten. Ab Zyklus 2 kann die Dosis auf die Tage 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 aufgeteilt werden.</p> <p><u>Konditionierungstherapie</u></p> <p>Im Anschluss an die Produktion und Produktfreigabe von Ciltacel erhalten die Studienteilnehmer eine intravenös verabreichte Konditionierungstherapie von Cyclophosphamid 300 mg/m² und Fludarabin 30 mg/m² pro Tag über 3 Tage.</p> <p><u>Ciltacel-Infusion</u></p> <p>Im Anschluss wird Ciltacel als einmalige Gabe i.v. 5 bis 7 Tage nach dem Start der Konditionierungstherapie in einer Dosis von 0,75 x 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg verabreicht. Nach der Infusion von Ciltacel gehen die Teilnehmer in eine behandlungsfreie Beobachtungsphase bis zur Krankheitsprogression über.</p> <p><i>Prämedikation</i></p> <p>Ungefähr eine Stunde vor Infusion mit Ciltacel erhält der Patient 50 mg Diphenhydramin p.o. (oder ein Äquivalent). Alternativ kann eine Infusion mit 50 mg Diphenhydramin etwa 30 Minuten vor der Infusion mit Ciltacel begonnen werden.</p>
--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ungefähr 30 Minuten vor Infusion mit Ciltacel erhält der Patient zudem 650-1.000 mg Acetaminophen p.o./i.v..
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>Die Analyse aller Effektivitäts-Zielkriterien, die von der Beurteilung von PD (Krankheitsprogression, progressive disease) oder dem Ansprechen abhängen, wird von einem Computeralgorithmus gemäß IMWG-Kriterien durchgeführt. Dazu werden jeweils Sensitivitätsanalysen für das primäre Zielkriterium sowie wesentliche sekundäre Zielkriterien durchgeführt, bei denen die Beurteilung gemäß IMWG-Kriterien durch den Studienarzt erfolgt.</p> <p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit CR oder sCR • Gesamtanteil der Studienteilnehmer mit MRD (Minimal Residual Disease, minimale Resterkrankung)-Negativität • Anteil der MRD-Negativität bei Studienteilnehmern mit CR/sCR nach 12 Monaten \pm 3 Monate • Anteil der Studienteilnehmer mit dauerhafter MRD-Negativität • Gesamtüberleben • Gesamtansprechen (overall response rate, ORR) • PFS in der nächsten Therapielinie (PFS2) • Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen • Pharmakokinetische und pharmakodynamische Marker einschließlich, aber nicht beschränkt auf CAR-T Zellmarker, T-Zell Expansion (Proliferation), und Persistenz durch Monitoring der Zahl CAR-T positiver Zellen und des CAR (Chimärer Antigen Rezeptor) Transgen Levels • Vorhandensein von anti-Ciltacel Antikörpern • Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen anhand des MySiM-Q Gesamt-Symptomwerts • Veränderung gegenüber Baseline der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL)-Subskalenwerte aus den Items des

		<p>European Organization for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30), MySIM-Q, European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L), Patient Global Impression of Severity (PGIS) und Patient-Reported Outcomes Version der Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)</p> <p>Weitere Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtanteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität und CR • Anteil der Studienteilnehmer mit sehr gutem partiellem Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser • Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) • Zeit bis zum Ansprechen (time to response, TTR) einschließlich Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response, TTFR) und Zeit bis zum besten Ansprechen (time to best response, TTBR) • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie (time to subsequent anti-myeloma treatment, TTNT) • Zeit bis zur Krankheitsprogression (time to disease progression, TTP) • Depletion BCMA-exprimierender Zellen und zirkulierender, löslicher BCMA-Konzentrationen • Screening auf das Vorhandensein des replikationsfähigen Lentivirus (replication competent lentivirus, RCL) • Anzahl der Studienteilnehmer mit stationärem Aufenthalt sowie Art und Dauer des stationären Aufenthaltes und aller medizinischen Untersuchungen • Qualitative Veränderungen bei der Bewertung der Handschrift • T_{max}, C_{max}, und phänotypische Analyse von CAR-T-Zellen • Neurobildgebung (CT (Computertomographie)/MRT (Magnetresonanztomographie)/PET (Positronen-Emissions-Tomographie)) <p>Erhebungsmethoden und -Zeitpunkte: Krankheitsevaluationen <u>Serum und Urin (u. a. für Endpunkte zum Ansprechen und zur Progression):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: ≤28 Tage vor Randomisierung
--	--	---

		<p><i>PVd/DPd-Arm</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 jedes Zyklus • ≤30 Tage nach der letzten Dosis • Alle 28 Tage bis PD <p><i>Ciltacel-Arm</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Apherese: 3 bis 6 Tage nach Randomisierung • Bridging-Therapie: ab Zyklus 2 jeweils Tag 1 jedes Zyklus • Konditionierung: ≤7 Tage vor der ersten Dosis • Post-Ciltacel-Infusion: monatlich bis PD <p><u>Knochenmarkaspirat bzw. biopsie (u. a. für Endpunkte zur MRD-Negativität):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: ≤28 Tage vor Randomisierung • Zur Bestätigung von CR/sCR • Zur Bestätigung der PD • Zur Beurteilung von MRD: 6, 12, 18 und 24 Monate nach Tag 1 des ersten Zyklus bzw. nach Infusion mit Ciltacel (für Studienteilnehmer, die Ciltacel erhalten haben, zusätzlich an Tag 56), unabhängig vom Erreichen einer CR, im Anschluss jedes Jahr bis zur PD bei Studienteilnehmern mit CR/sCR <p>PRO:</p> <p><u>HRQoL:</u></p> <p><i>PVd-Arm</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1-5, 9, 13, 17: Tag 1 • Zyklus 17+: Alle 8 Zyklen bis PD • Nach PD: alle 16 Wochen (nur EQ-5D-5L) <p><i>DPd-Arm</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1-4, 7, 10, 13: Tag 1 • Zyklus 13+: Alle 6 Zyklen bis PD • Nach PD: alle 16 Wochen (nur EQ-5D-5L) <p><i>Ciltacel-Arm</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Apherese: 3 bis 6 Tage nach Randomisierung • Bridging-Therapie: Tag 1 des ersten Zyklus • Am Tag der Konditionierung (vor Konditionierung)
--	--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Post-Ciltacel-Infusion: Tag 28, 112, dann 2x alle 12 Wochen, dann alle 24 Wochen bis PD • Nach PD: alle 16 Wochen (nur EQ-5D-5L) <p><u>Nutzung medizinischer Ressourcen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wird kontinuierlich ab Randomisierung für 33 Wochen erhoben, auch bei PD <p><i>Erhebungen in der Follow-Up-Phase und fortlaufende Erhebungen:</i></p> <p><u>Nachfolgende Myelomtherapien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle 16 Wochen nach PD <p><u>OS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PVd/DPd-Arm</i>: Monatlich vor PD • Alle 16 Wochen nach PD <p><u>Sekundärmalignome:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich ab Randomisierung <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE):</u></p> <p><i>PVd/DPd-Arm</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Start einer nachfolgenden Myelomtherapie (je nachdem, was zuerst eintritt) <p><i>Ciltacel-Arm</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Bridging-Therapie oder Tag 112 nach Ciltacel Infusion (je nachdem, was später eintritt) <p><i>Pharmakokinetik und Biomarker (Ciltacel-Arm):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Apherese: 3 bis 6 Tage nach Randomisierung <p><u>CAR Transgen Level (Vollblut):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Am Tag der Infusion mit Ciltacel (vor der Dosis) • Tag 3, 7, 10, 14, 28, 56, 84, 112 nach Infusion mit Ciltacel • Anschließend alle 8 Wochen bis zu 1 Jahr • Bei PD oder Studienende
--	---

		<p><u>RCL (Vollblut):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Am Tag der Infusion mit Ciltacel (vor der Dosis) • 3, 6 und 12 Monate nach der Infusion mit Ciltacel • Anschließend jährlich bis zum Studienende • Anschließend jährlich für bis zu 15 Jahre in einer separaten Langzeit Follow-Up Studie <p><i>Weitere Untersuchungen (Ciltacel-Arm):</i></p> <p><u>Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (ICE) Test:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤24 h vor Infusion mit Ciltacel • Erneute Durchführung beim Auftreten einer vermuteten CAR-T Zell-assoziierten Neurotoxizität (z. B. ICANS) <p><u>Beurteilung der Handschrift:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤24 h vor Infusion mit Ciltacel • Tag 3, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 56 nach Infusion mit Ciltacel • Anschließend monatlich bis Tag 196 <p><i>Laboruntersuchungen (Ciltacel-Arm):</i></p> <p><u>CAR-T Chemie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der ersten Dosis der Konditionierung • Am Tag der Infusion mit Ciltacel (vor Infusion) • Tag 3, 7, 10, 14, 21, 28, 56, 84, 112 nach Infusion mit Ciltacel <p><u>Definitionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Zeit ab Randomisierung bis PD oder Tod, je nachdem, was zuerst eintritt • CR/sCR: Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Studientherapie und vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie ein Ansprechen ≥CR erreichen • Gesamtanteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität: Anteil der Studienteilnehmer, die nach Randomisierung und vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie MRD-Negativität (Schwellenwert 10^{-5}) erreichen • Anteil der MRD-Negativität bei Studienteilnehmern mit CR/sCR nach 12 Monaten ± 3 Monate: Anteil der Studienteilnehmer, die 12 Monate nach
--	--	--

		<p>Randomisierung (± 3 Monate) MRD-Negativität (Schwellenwert 10^{-5}) und ein Ansprechen \geqCR erreichen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit dauerhafter MRD-Negativität: Anteil der Studienteilnehmer, die dauerhafte MRD-Negativität (Schwellenwert 10^{-5}) erreichen. MRD-Negativität muss im Abstand von mindestens einem Jahr bestätigt werden, ohne dass eine Untersuchung dazwischen einen MRD-positiven Status aufzeigt • Gesamtüberleben: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache • ORR: Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Studientherapie und vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie ein Ansprechen \geqPR erreichen • PFS2: Zeit ab Randomisierung bis PD (Bewertung durch den Studienarzt) während der nachfolgenden Myelomtherapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt • Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen: Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Beginns der Verschlechterung im MySIM-Q Gesamtsymptomwert. Eine Verschlechterung ist definiert als Verringerung des Werts, die mindestens einer halben Standardabweichung (standard deviation, SD) vom Baseline Wert entspricht, wobei die SD auf Basis der kombinierten Baseline Werte beider Behandlungsgruppen berechnet wird. Tod durch PD wird als Verschlechterung gewertet. • Gesamtanteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität und CR: Anteil der Studienteilnehmer, die nach Randomisierung und vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie MRD-Negativität (Schwellenwert 10^{-5}) und ein Ansprechen \geqCR erreichen • \geqVGPR: Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Studientherapie und vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie ein Ansprechen \geqVGPR erreichen • DOR: Zeit ab dem ersten dokumentierten Ansprechen (\geqPR) bis PD oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt • TTFR: Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Wirksamkeitsevaluation, bei der der
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienteilnehmer alle Kriterien einer \geqPR erfüllt</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTBR: Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Wirksamkeitsevaluation, bei der das beste Ansprechen des Studienteilnehmers dokumentiert wird • TTNT: Zeit ab Randomisierung bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie oder Tod durch PD, je nachdem, was zuerst eintritt • TTP: Zeit ab Randomisierung bis PD oder Tod durch PD, je nachdem, was zuerst eintritt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen des Amendments INT-1 werden zusätzliche explorative Zielkriterien zur Charakterisierung potenzieller früher prädiktiver Marker für Neurotoxizität aufgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung basiert auf der Annahme eines medianen PFS für den PVd-/DPd-Arm von etwa 13 Monaten.</p> <p>Es wird angenommen, dass die Zugabe von Ciltacel das Risiko für die Krankheitsprogression oder für den Tod um 35% reduzieren kann. Das entspricht einem Hazard Ratio (Ciltacel vs. PVd/DPd) von 0,65, das wiederum einem medianen PFS von 20 Monaten für den Ciltacel-Arm entspricht.</p> <p>Um dieses Hazard Ratio bei einer Teststärke von 90% und einem Log-rank-Test mit einem zweiseitigen α von 0,05 zu erreichen, sind 250 PFS-Ereignisse erforderlich. Bei einer Rekrutierungsphase von 20 Monaten, einer Follow-Up-Phase von 16 Monaten und einer jährlichen Abbruch-Rate von 5% beträgt die Stichprobe für diese Studie 400 (200 / Studienarm) Teilnehmer.</p> <p>Die Erhebung des Gesamtüberlebens wird fortgesetzt bis 250 Todesfälle eingetreten sind. Mit einer Teststärke von 80% und einem Log-rank-Test mit einem zweiseitigen α von 0,05 kann so eine Reduktion des Todesrisikos um 30% (Hazard Ratio 0,7) ermittelt werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse ist für das PFS geplant. Die Interimsanalyse wird durchgeführt, wenn etwa 188 PFS-Ereignisse, d. h. 75% der insgesamt geplanten PFS-Ereignisse, beobachtet wurden. Unter Verwendung der O'Brien-Fleming und Lan-DeMets α -spending Methode wird angenommen, dass für 188 PFS-Ereignisse das zu erreichende α bei 0,0193 (zweiseitig) liegt. Liegt der p-Wert unterhalb diesem Signifikanzlevel wird die Überlegenheit von Ciltacel

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber der Standardtherapie für das PFS festgestellt.</p> <p>Die finale Analyse des PFS wird durchgeführt, nachdem etwa 250 PFS-Ereignisse beobachtet wurden.</p> <p>Die erste und zweite Interimsanalyse zum Gesamtüberleben wird gleichzeitig mit der Interims- und finalen PFS-Analyse durchgeführt. Darüber hinaus wird eine dritte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben durchgeführt, wenn etwa 200 Todesfälle aufgetreten sind. Die finale Gesamtüberleben Analyse wird durchgeführt, wenn etwa 250 Todesfälle aufgetreten sind. Das Ende der Studie ist definiert als der Zeitpunkt der finalen Gesamtüberleben Analyse oder wenn der Sponsor die Studie abbricht, je nachdem, was zuerst eintritt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierungssequenz wird mittels zufälliger permutierter Blöcke erstellt.</p> <p>Es findet eine Stratifizierung statt nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der vom Studienarzt gewählten Therapie (PvD vs. DPd), • dem ISS (I vs. II vs. III) • der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenteilung gewährleistet ist.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) nicht verblindet</p> <p>b) nicht verblindet</p> <p>c) verblindet (bei Computeralgorithmus-basierter Auswertung) / nicht verblindet</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Da es sich um eine offene Studie handelt sind diejenigen, die die Zielgrößen beurteilen, bis zur abschließenden Analyse für die Gesamtergebnisse verblindet. Es sei denn, der Sponsor beschließt, die Verblindung bei der Interimsanalyse aufzuheben. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein validierter Computeralgorithmus verwendet. Dieser ermittelt entsprechend den IWMG Kriterien die Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression.</p> <p>Die Überprüfung aller Sicherheits- und Effektivitätsdaten der Interimsanalysen erfolgt durch ein unabhängiges Gremium (Independent Data Monitoring Committee, IDMC).</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeit</p> <p>Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte werden primär auf Basis der ITT (Intention-to-treat)-Population durchgeführt.</p> <p>Wenn das primäre Zielkriterium PFS statistisch signifikant ist, werden die folgenden sekundären Zielkriterien sequentiell getestet (jeder mit einem 2-seitigen α von 0,05 unter Verwendung der hierarchischen Testmethode von Tang und Geller):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CR/sCR Rate 2. Gesamtanteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität 3. Anteil der MRD-Negativität bei Studienteilnehmern mit CR/sCR nach 12 Monaten \pm 3 Monate 4. Anteil der Studienteilnehmer mit dauerhafter MRD-Negativität 5. OS 6. Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen im MySIM-Q Gesamtsymptomscore <ul style="list-style-type: none"> • Das Signifikanzniveau in der Interimsanalyse wird durch die α-spending Funktion spezifisch für das Zielkriterium ermittelt. <ul style="list-style-type: none"> - CR/sCR Rate, Gesamtanteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität und MySIM-Q Gesamtsymptomscore: wenn das Informationslevel in der Interimsanalyse zu

		<p>PFS 80% ist, dann liegt das α für jeden dieser Endpunkte bei 0,0244 (zweiseitig).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für den Anteil der MRD-Negativität bei Studienteilnehmern mit CR/sCR nach 12 Monaten \pm 3 Monate und Anteil der Studienteilnehmer mit dauerhafter MRD-Negativität: wenn das Informationslevel in der Interimsanalyse zu PFS 50% ist, dann liegt das α für jeden dieser Endpunkte bei 0,0031 (zweiseitig). <ul style="list-style-type: none"> • Die erste und zweite Interimsanalyse zum Gesamtüberleben wird jeweils zum gleichen Zeitpunkt durchgeführt wie die Interims- und die finale Analyse zum PFS. Zusätzlich wird eine dritte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben durchgeführt, wenn ungefähr 200 Gesamtüberleben-Ereignisse eingetreten sind. Die finale Gesamtüberleben Analyse wird durchgeführt, wenn ungefähr 250 Gesamtüberleben-Ereignisse eingetreten sind (= Studienende). Die α-spending Funktion wird die power spending Funktion mit Parameter=2 sein. Z. B., wenn 85 Gesamtüberleben-Ereignisse zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse für PFS (d. h. ungefähr 165 PFS-Ereignisse) beobachtet wurden, ist das α für Gesamtüberleben 0,0058 (zweiseitig). • Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen im MySIM-Q Gesamtsymptomscore wird getestet, wenn das Gesamtüberleben statistisch signifikant ist <p>Wenn das PFS in der Interimsanalyse statistisch signifikant ist, wird die nächste Analyse durchgeführt werden, wenn ungefähr 200 Gesamtüberleben-Ereignisse eingetreten sind.</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Die Primärhypothese wird mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ getestet. Das exakte Signifikanzniveau zur Interimsanalyse wird über die Anzahl der beobachteten Ereignisse mittels O'Brien-Fleming α-spending-Funktion gemäß der Lan-DeMets-Methode ermittelt ($p=0,0193$ im Fall von 188 PFS Events in der Interimsanalyse und $p=0,05$ in der finalen Analyse). Die Analyse zum Vergleich der beiden Behandlungsarme basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Anhand der Kaplan-Meier Methode wird das mediane PFS inkl. 95%-KI ermittelt und die Kaplan-Meier-Kurve wird dargestellt. Das Hazard Ratio und dessen 95%-KI werden mittels eines
--	--	--

		<p>stratifizierten Cox Regressionsmodells mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Stratifikationsfaktoren umfassen die Therapiewahl des Studienarztes (PvD oder DPd), ISS Stadium (I, II, III) und Anzahl vorheriger Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Zusätzlich werden nach der Kaplan-Meier-Methode die 12-, 18- und 24-Monats-PFS-Raten mit dem zugehörigen 95%-KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CR/sCR Rate: Die CR/sCR Rate wird je Behandlungsarm mit exaktem 95%-KI (Clopper-Pearson Methode) angegeben. Mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Test wird auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen getestet (Stratifizierung siehe PFS). Der Effektschätzer wird als Odds Ratio (OR) mit dem zugehörigen zweiseitigen 95%-KI dargestellt. • Gesamtanteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität: Der Gesamtanteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität (Schwellenwert 10^{-5}) wird je Behandlungsarm mit exaktem 95%-KI (Clopper-Pearson Methode) angegeben. Mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Test und eines Fisher's Exact Test wird auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen getestet (Stratifizierung siehe PFS). Der Effektschätzer wird als Odds Ratio (OR) mit dem zugehörigen zweiseitigen 95%-KI dargestellt. • Anteil der MRD-Negativität bei Studienteilnehmern mit CR/sCR nach 12 Monaten \pm 3 Monate: Der Anteil der MRD-Negativität bei Studienteilnehmern mit CR/sCR nach 12 Monaten \pm 3 Monate wird je Behandlungsarm mit exaktem 95%-KI (Clopper-Pearson Methode) angegeben. Mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Test wird auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen getestet (Stratifizierung siehe PFS). Der Effektschätzer wird als Odds Ratio (OR) mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. • Anteil der Studienteilnehmer mit dauerhafter MRD-Negativität: s. Anteil der MRD-Negativität bei Studienteilnehmern mit CR/sCR nach 12 Monaten \pm 3 Monate • OS: Die Analyse zum Vergleich der beiden Behandlungsarme basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test (Stratifizierung siehe PFS). Mittels Kaplan-Meier-Methode wird die
--	--	--

		<p>Gesamtüberleben-Verteilung für jeden Behandlungsarm geschätzt. Mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen wird das HR mit dem zugehörigen 95%-KI berechnet. Wenn die Zahl der Gesamtüberleben-Ereignisse bei der ersten oder zweiten Interimsanalyse zu niedrig ist, kann eine unstratifizierte Analyse durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS2: s. PFS • Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (MySIM-Q): s. PFS • ORR: Die ORR wird je Behandlungsarm mit exaktem 95%-KI (Clopper-Pearson Methode) angegeben. Studienteilnehmer ohne Daten nach Baseline werden als Nicht-Responder klassifiziert. Mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Test und eines Fisher's Exact Test wird auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen getestet (Stratifizierung siehe PFS). Der Effektschätzer wird als Odds Ratio (OR) mit dem zugehörigen zweiseitigen 95%-KI dargestellt. <p><u>Andere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtanteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität und CR: s. Gesamtanteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität • \geqVGPR: Studienteilnehmer ohne Daten nach Baseline werden als Non-Responder klassifiziert. Ein Ansprechen nach dem Start einer Folgetherapie wird nicht berücksichtigt. Die Raten und ihre zweiseitigen 95%-KI (Clopper-Pearson Methode) werden angegeben. Mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Test wird auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen getestet. Der Effektschätzer wird als Odds Ratio (OR) mit dem zugehörigen zweiseitigen 95%-KI dargestellt. • DOR: Die Analyse basiert auf Studienteilnehmern mit einem Ansprechen (\geqPR). Mittels der Kaplan-Meier-Methode wird der Median sowie das zugehörige 95%-KI für jede Behandlungsgruppe abgeschätzt und die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. • TTR: Die Analyse basiert auf Studienteilnehmern mit einem Ansprechen (\geqPR). Neben der deskriptiven Darstellung der TTR wird analog
--	--	---

		<p>die Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (\geqCR) erhoben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie: s. PFS • TTP: s. PFS <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit erfolgen auf Basis der Safety Population. Es werden keine statistischen Tests durchgeführt. Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen können durchgeführt werden, sofern dies als angemessen erachtet wird. Alle kontinuierlichen Variablen werden deskriptiv ausgewertet und alle kategorischen Variablen werden mit Häufigkeits- und Prozentangaben zusammengefasst.</p> <p>Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD)</p> <p>Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten werden deskriptiv ausgewertet. Die pharmakokinetischen Daten werden auf Basis der Pharmakokinetik Population und die pharmakodynamischen Daten werden auf Basis der Immunogenitätspopulation analysiert. Falls ausreichend Daten vorhanden sind, kann eine Modellierung von Pharmakokinetik/Pharmakodynamik Daten durchgeführt werden.</p> <p>Biomarker</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRD: s. Analysen zur Wirksamkeit. Zusätzlich können explorative Meilenstein Analysen zur Korrelation mit dem Ansprechen (CR/sCR) oder klinischen Langzeit Endpunkten (z. B. PFS) durchgeführt werden. • RCL: Die in Blutproben nachgewiesene Inzidenz von RCL wird nach Bewertungszeitpunkt tabellarisch erfasst. • Molekulare Subtypen: s. Item 12b • Zytokin-Profilung: Deskriptive Zusammenfassung zu Baseline und jedem nachfolgenden Erhebungszeitpunkt nach Ciltacel Infusion. Zusätzliche explorative Analysen zur Zusammenfassung von Zytokinen gruppiert nach Ansprechkategorien, CRS Toxizitätsgrad oder CAR-T Zell assoziierter Neurotoxizität können generiert werden.
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Immunphänotypisierung: Deskriptive Zusammenfassung von relevanten Immunzellpopulationen zu relevanten Erhebungszeitpunkten. Diese können nach Ansprech Kategorien, CRS Toxizitätsgrad oder CAR-T Zell assoziierter Neurotoxizität gruppiert werden. <p>Daten zur Patientenerfahrung</p> <ul style="list-style-type: none"> • PRO Instrumente (EORTC QLQ-C30, ED-5D-5L, MySiM-Q und PGIS): <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Statistik: Zu jedem Messzeitpunkt werden die Rücklaufquoten des verwendeten Instruments erhoben auf Basis der Anzahl und des Anteils erwarteter, erhaltener und fehlender PRO Erhebungen. Alle PRO Endpunkte werden zu jedem Zeitpunkt deskriptiv ausgewertet und Liniendiagramme mit Mittelwert und Standardfehler im Zeitverlauf werden generiert. Für bestimmte PRO Endpunkte können deskriptive Auswertungen auf Subgruppenbasis nach Ansprechen vorgenommen werden. - Änderung vom Baseline-Wert: Eine MMRM-Analyse wird durchgeführt, um zu jedem Erhebungszeitpunkt die Änderung zu Baseline aller Studienteilnehmer mit mindestens einer Erhebung nach Baseline zwischen den Behandlungsarmen zu schätzen. Die Änderung gegenüber Baseline wird für alle PRO-Endpunkte (außer für PGIS und PRO-CTCAE) auf Basis eines Mixed Effect Modells mit Studienteilnehmern als zufälligem Effekt und Baseline Wert und Zeit als festen Effekten berechnet. - Ereigniszeitanalysen: Ereigniszeitanalysen werden für den EORTC QLQ-C30, MySiM-Q und EQ-5D-5L durchgeführt. Zur Definition der Verbesserung/Verschlechterung der Werte wird eine verteilungsbasierte Methode verwendet, d. h. eine halbe SD vom Mittelwert zu Baseline. Die Zeit bis zur Verbesserung wird mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst und die Zeit bis zur Verschlechterung wird auf Basis von Kaplan-Meier Methoden geschätzt. Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95%-KI werden basierend auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazards Modell geschätzt. Hierfür werden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung herangezogen. Tod aufgrund einer Krankheitsprogression wird als Verschlechterung gewertet. Studienteilnehmer, die die Definition einer Verschlechterung nicht erfüllen, werden zum Zeitpunkt der letzten PRO Erhebung zensiert. Studienteilnehmer
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ohne Baseline Erhebung oder Erhebung nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>- Schätzung der bedeutsamen Änderung: Die bedeutsame und dauerhafte Verbesserung der HRQoL der Studienteilnehmer im Vergleich zu ihrem Gesundheitszustand zu Baseline wird anhand der in der Literatur angegebenen Schwellenwerte für eine bedeutsame Änderung sowie ankerbasierter Methoden unter Verwendung des PGIS bewertet. Die Anzahl der Studienteilnehmer, die die literaturbasierte und ankerbasierte minimale Relevanzschwelle (MID) nach der Infusion erreichen, wird zusammengefasst.</p> <p>Nutzung medizinischer Ressourcen</p> <p>Analysen zur Nutzung medizinischer Ressourcen werden in einem separaten Analyseplan spezifiziert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Analysen für folgende Subgruppen werden für den primären Wirksamkeitsendpunkt PFS und für die Verträglichkeit (TEAE (treatment-emergent adverse events), Inzidenz von TEAE, schwerwiegende TEAE und Grad 3 oder 4 TEAE) durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: <65 Jahre, 65-75 Jahre, ≥75 Jahre • Insgesamt infundierte CAR-positive lebensfähige T-Zellen ($\times 10^6$ Zellen) (nur im Ciltacel-Arm): < Median, ≥ Median • Tumorlast: hoch, mittel, niedrig • % Plasmazellen im Knochenmark: <30, >30-<60, ≥60 • Baseline Nierenfunktion (basierend auf Kreatinin-Clearance): <60 ml/min/1.73 m², >60 ml/min/1.73 m² • Baseline Leberfunktion (basierend auf NCI (National Cancer Institute) Kriterien): normal, beeinträchtigt (milde und moderate Leber Dysfunktion) <p>Für die Wirksamkeitsendpunkte werden zusätzlich Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Abstammung: weiß, afroamerikanisch, andere • ECOG-PS zu Baseline: 0, ≥1 • Vom Studienarzt gewählte Therapie: PVd, DPd • Anzahl der Vortherapien: 1, 2 oder 3 • ISS-Stadium: I, II, III

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Extramedulläre Plasmozytome: ja, nein • MM-Typ: IgG, Nicht-IgG • Zytogenetisches Risiko: Hochrisiko, Standardrisiko, unbekannt • Tumor-BCMA-Expriemierung: < Median, ≥ Median • Region: Europa, Nordamerika, andere • Refraktär gegenüber: PI + IMiD, anti-CD38 + IMiD, PI + anti-CD38 + IMiD, mindestens 2 PI + mindestens 2 IMiD + 1 anti-CD38, letzte Therapielinie • Vorherige Exposition gegenüber: Daratumumab, Pomalidomid, Bortezomib, Bortezomib und Pomalidomid, Bortezomib und Daratumumab, Daratumumab und Pomalidomid <p>Eine Subgruppenanalyse für PFS nach MRD-Negativitätsstatus kann ebenfalls durchgeführt werden. Eine ähnliche Analyse kann für Studienteilnehmer durchgeführt werden, die ≥CR erreicht haben.</p> <p>Für Studienteilnehmer mit hohem molekularem Risiko (del17p, t(14;16), t(4;14)) werden explorative Subgruppenanalysen für ORR, ≥CR, PFS und Gesamtüberleben durchgeführt. Für ORR und PFS kann eine explorative Subgruppenanalyse nach molekularem Risiko durchgeführt werden.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <ul style="list-style-type: none"> - Nicht stratifizierte Analyse (Log-rank-Test und Cox-Regressionsmodell) - Zensierung für Tod/PD bei Fehlen von mehr als 2 aufeinanderfolgenden Krankheitsbeurteilungen • PFS, CR oder sCR, MRD-Negativität bei Studienteilnehmern mit CR/sCR nach 12 Monaten ±3 Monate, ORR, ≥VGPR, MRD-negative CR Rate <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der dem PFS zugrunde liegenden PD durch den Studienarzt auf Basis der IMWG-Kriterien <p>Supplementäre Analysen (PFS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Zensierung bei Beginn der nächsten Therapie • Sensitivitätsanalyse auf Basis der Restricted Mean Survival Time (RMST) Methode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ITT Analyse aller Studienteilnehmer, die Ciltacel within-specification erhalten haben im Vergleich zu Studienteilnehmer im Kontrollarm
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Probanden für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden: Ciltacel: n=208; PVd/DPd: n=211 b) Tatsächlich behandelt wurden ^b : Ciltacel: n=208; PVd/DPd: n=208 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: Ciltacel: n=208; PVd/DPd: n=211
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Zum 2. Datenschnitt 01.05.2024</u> Randomisiert wurden: Ciltacel: n=208; PVd/DPd: n=211 b) Nicht behandelt wurden ^b : Ciltacel: n=0; PVd/DPd: n=3 i. Rückzug der Einverständniserklärung: Ciltacel: n=0; PVd/DPd: n=1 ii. Tod aufgrund von Krankheitsprogression (Plasmazelleukämie): Ciltacel: n=0; PVd/DPd: n=1 iii. Hospitalisierung: Ciltacel: n=0; PVd/DPd: n=1 c) Abbruch der Behandlung ^c : Ciltacel: n=32; PVd/ DPd: n=165 i. Unerwünschtes Ereignis: Ciltacel: n=0; PVd/DPd: n=6 ii. Tod: Ciltacel: n=2; PVd/DPd: n=7 iii. Progress der Erkrankung ^d : Ciltacel: n=30; PVd/DPd: n=144 iv. Rückzug der Einverständniserklärung: Ciltacel: n=0; PVd/DPd: n=6 v. Arztentscheidung: Ciltacel: n=0; PVd/DPd: n=2 d) Abbruch der Studie: Ciltacel: n=51; PVd/DPd: n=87 i. Tod: Ciltacel: n=50; PVd/DPd: n=82 ii. Rückzug der Einverständniserklärung: Ciltacel: n=0; PVd/DPd: n=5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		iii. Lost to follow-up: Ciltacel: n=1; PVd/DPd: n=0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 30. Juni 2020 (erster gescreenter Patient)</p> <p><u>1. Datenschnitt: 01.11.2022</u></p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer (ITT-Population): PVd/DPd-Arm: 16,0 Monate Ciltacel-Arm: 15,9 Monate Gesamt: 15,9 Monate</p> <p><u>FDA-Datenschnitt: 17.04.2023</u></p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer (ITT-Population): PVd/DPd-Arm: 21,4 Monate Ciltacel-Arm: 21,5 Monate Gesamt: 21,5 Monate</p> <p><u>EMA-Datenschnitt (nur Gesamtüberleben): 13.12.2023</u></p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer (ITT-Population): Gesamt: 28,7 Monate</p> <p><u>2. Datenschnitt: 01.05.2024</u></p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer (ITT-Population): PVd/DPd-Arm: 33,5 Monate Ciltacel-Arm: 33,7 Monate Gesamt: 33,6 Monate</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend (Rekrutierung beendet)

a: nach CONSORT 2010.

b: Behandelte Studienteilnehmer gelten als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten haben. Im Ciltacel-Arm umfasst dies alle Studienteilnehmer bei denen eine Apherese durchgeführt wurde.

c: Für den Ciltacel-Arm ist die Anzahl der Studienteilnehmer dargestellt, die die Behandlung vor Erhalt der Infusion mit Ciltacel abgebrochen haben.

d: Von den insgesamt 30 Studienteilnehmern, die vor der Infusion mit Ciltacel einen Progress erlitten haben, haben 20 Studienteilnehmer Ciltacel als Folgetherapie erhalten. Hiervon sind 12 Studienteilnehmer während des Survival Follow-Ups verstorben. Von den 10 Studienteilnehmern, die Ciltacel nicht als Folgetherapie erhalten haben, sind während des Survival Follow-Ups 9 Studienteilnehmer verstorben.

Abkürzungen: a: alpha; AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest); ASBMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B cell maturation antigen); CAR: chimärer Antigenrezeptor; CAR-T: chimärer Antigenrezeptor T-Zellen; CD38: cluster of differentiation 38; Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disorder); CR: vollständiges Ansprechen (complete response); CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); CT: Computertomographie; d. h.: das heißt;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dl: Deziliter; DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire Core-30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire; etc.: et cetera FEV1: forciertes Ausatemungsvolumen in 1 Sekunde (forced expiratory volume in 1 second); g: Gramm; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; h: Stunden (hours); HBc: Hepatitis B-Core; HBs: Hepatitis B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life); ICANS: Immuneffektorzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; ICE: Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IMiD: Immunmodulator; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; i.v.: intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; m²: Quadratmeter; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; mg: Milligramm; MID: minimale Relevanzschwelle (minimal important difference); MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MRD: minimale Resterkrankung (minimal residual disease); MRT: Magnetresonanztomographie; MUGA: Multiple-Gated-Acquisition-Scan; MySim-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; N/A: nicht zutreffend (not applicable); NCI: National Cancer Institute; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (overall response rate); PBMC: mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (peripheral blood mononuclear cell); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PFS2: progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PI: Proteasom-inhibitor; p.o.: per os; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen; PRO: Patient Reported Outcomes; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version der Common Terminology Criteria of Adverse Events; RCL: replikationskompetentes Lentivirus (replication competent lentivirus); RMST: Restricted Mean Survival Time; RNA: Ribonukleinsäure (ribonucleic acid); s.c.: subkutan; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen (stringent complete response); SCT: Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation); SD: Standardabweichung (standard deviation); TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen (time to best response); TTFR: Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response); TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelom-Therapie (time to next treatment); TTP: Zeit bis zur Krankheitsprogression (time to disease progression); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (time to response); UE: unerwünschte Ereignisse; ULN: obere Grenze des Normalwerts (upper limit of normal); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response); ZNS: zentrales Nervensystem.</p>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

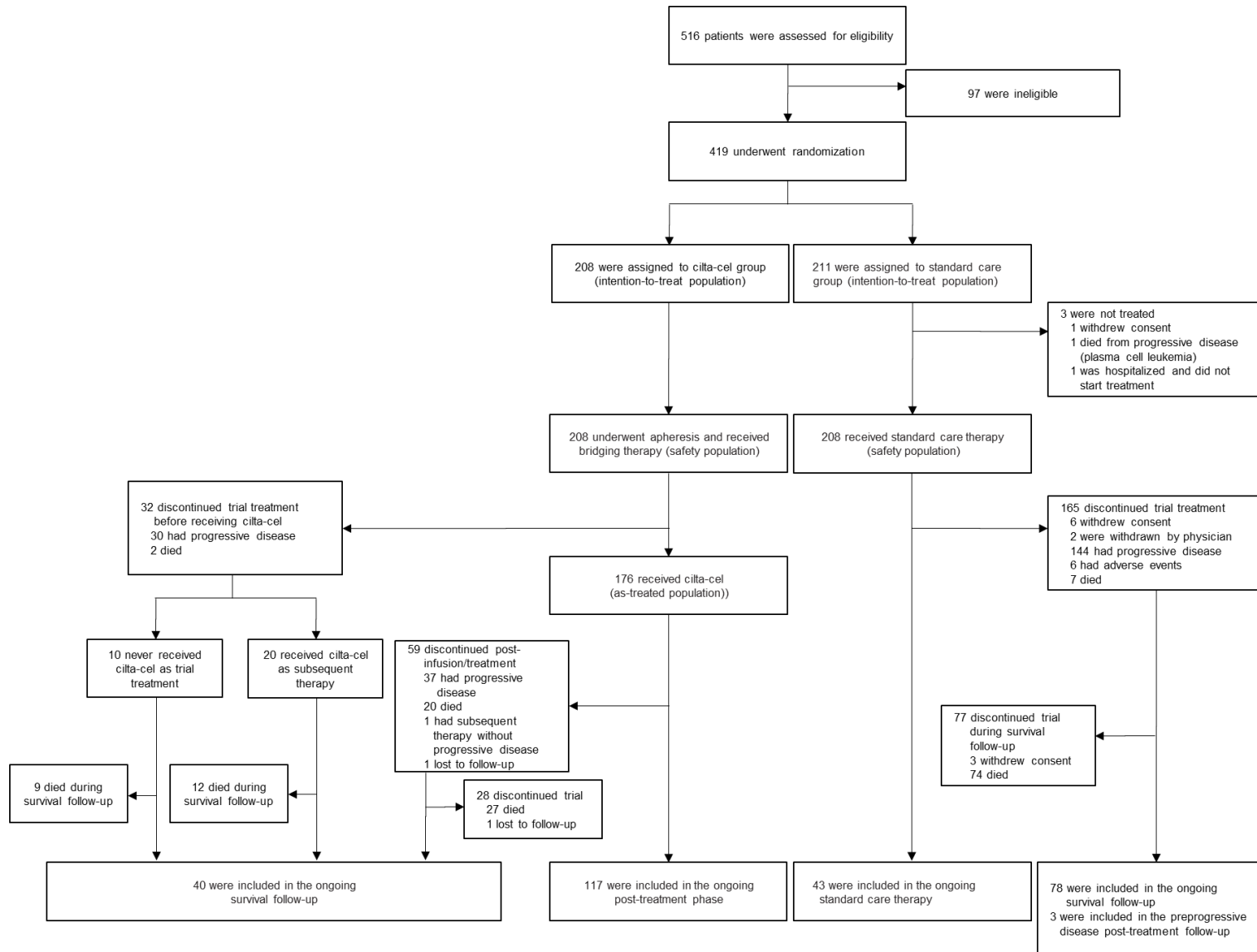


Abbildung 4-339: Flowchart zur Studie CARTITUDE-4 (2. Interimsanalyse 01.05.2024)

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 4-156 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CARTITUDE-4

Studie: CARTITUDE-4 (68284528MMY3002)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studiendokumente	
Studienprotokoll (33)	A
Statistischer Analyseplan (70)	B
Studienbericht (1. Datenschnitt 01.11.2022) (66) Studienbericht (FDA-Datenschnitt 17.04.2023) (78) Studienbericht (2. Datenschnitt 01.05.2024) (79)	C
Studienregistereinträge	
Clinicaltrials.gov (72) EU-Clinical Trials Register (73)	D
Publikationen	
San-Miguel et al. 2023 (71)	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 CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B
Es wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, E
Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, da eine Verblindung bei der Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie nicht aufrechterhalten werden kann.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, E
Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, da eine Verblindung bei der Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie nicht aufrechterhalten werden kann.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Studie CARTITUDE-4 werden alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, diese sind in den Studienprotokollen und im Statistischen Analyseplänen präspezifiziert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

C

Der Patientenfluss ist in der Studie CARTITUDE-4 transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste durch ein Interactive Web Response System (Interactive Web Response System, IWRS), das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Auf diese Weise kann eine adäquate Randomisierungssequenz gewährleistet und eine verdeckte Gruppenzuteilung sichergestellt werden.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet, da eine Verblindung bei der Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie nicht aufrechterhalten werden kann. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt 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 keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie CARTITUDE-4 ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie ist damit geeignet, Ergebnisse mit großer Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes kann als ein objektives Kriterium frei von Subjektivität beurteilt werden. Aus diesem Grund spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber für das Gesamtüberleben 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 und Studienbericht 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:

C

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 CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes kann als ein objektives Kriterium frei von Subjektivität beurteilt werden. Aus diesem Grund spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber für das Gesamtüberleben 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 und Studienbericht 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie. Das Verzerrungspotential der Studie CARTITUDE-4 auf Studienebene ist niedrig. Das PFS stellt einen kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt dabei anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann die Erhebung des Endpunktes PFS als vollständig verblindet angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt PFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PFS somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht 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:

C

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 CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie. Das Verzerrungspotential der Studie CARTITUDE-4 auf Studienebene ist niedrig. Das PFS stellt einen kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt dabei anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann die Erhebung des Endpunktes PFS als vollständig verblindet angesehen werden.

Der Endpunkt PFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PFS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht 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 PFS ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt PFS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur Krankheitsprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf

Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Zeit bis zur Krankheitsprogression als vollständig verblindet anzusehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht 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:

C

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 CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Zeit bis zur Krankheitsprogression als vollständig verblindet anzusehen.

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 und Studienbericht 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression ist 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

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Ansprechrate als vollständig verblindet anzusehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt 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 und Studienbericht 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:

C

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 CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Ansprechrates als vollständig verblindet anzusehen. 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 und Studienbericht 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Ansprechrates ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen als vollständig verblindet anzusehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen wird innerhalb 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 nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht 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:

C

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 CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen als vollständig verblindet anzusehen.

Der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen wird innerhalb 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 und Studienbericht 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet.

Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Dauer des Ansprechens als vollständig verblindet anzusehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt Dauer des Ansprechens wird innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen (\geq PR) ausgewertet. In der Studie CARTITUDE-4 beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für den Ciltacel-Arm 15,4% ((208-176)/208), für den DPd/PVd-Arm 32,7% ((211-142)/211). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in der Studie CARTITUDE-4 nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht 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:

C

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 CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Beurteilung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes Dauer des Ansprechens als vollständig verblindet anzusehen.

Der Endpunkt Dauer des Ansprechens wird innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen (\geq PR) ausgewertet. In der Studie CARTITUDE-4 beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der

Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für den Ciltacel-Arm 15,4% ((208-176)/208), für den DPd/PVd-Arm 32,7% ((211-142)/211). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in der Studie CARTITUDE-4 nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Dauer des Ansprechens ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt MRD-Negativitätsrate erfolgt in einem Labor, sodass der Endpunkterheber als verblindet erachtet werden kann. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes MRD-Negativitätsrate als vollständig verblindet anzusehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt MRD-Negativität wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt MRD-Negativität 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 und Studienbericht 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:

C

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 CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt MRD-Negativitätsrate erfolgt in einem Labor, sodass der Endpunkterheber als verblindet erachtet werden kann. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes MRD-Negativitätsrate als vollständig verblindet anzusehen. 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 und Studienbericht 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 als niedrig anzusehen. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird durch den behandelnden Arzt aufgrund einer 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 und Studienbericht 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:

C

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 CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird durch den behandelnden Arzt aufgrund einer 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 und Studienbericht 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 nachfolgenden Myelomtherapie ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D VAS sind die

Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

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 und Studienbericht 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:

C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes EQ-5D VAS für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EQ-5D-5L untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D VAS zu Baseline in beiden Armen ca. 90% (91,8% im Ciltacel-Arm, 87,1% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D VAS vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 173 Studienteilnehmer (82,0%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D VAS sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt EQ-5D VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D VAS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Endpunkt: EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

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:

C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes ORTC QLQ-C30 Symptomskalen für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes ORTC QLQ-C30 Symptomskalen untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen über 90% (91,8% im Ciltacel-Arm, 90,9% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 178 Studienteilnehmer (84,4%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt EQ-5D VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Endpunkt: MySiM-Q Total Symptom Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt MySiM-Q Total Symptom Score sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

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 MySiM-Q Total Symptom Score wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt MySiM-Q Total Symptom Score 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 und Studienbericht 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:

C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes MySIm-Q Total Symptom Score für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes MySIm-Q untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes MySIm-Q zu Baseline in beiden Armen ca. 90% (91,8% im Ciltacel-Arm, 87,6% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument MySIm-Q vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 174 Studienteilnehmer (82,5%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt MySIm-Q Total Symptom Score sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt MySIm-Q Total Symptom Score wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt MySIm-Q Total Symptom Score somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Endpunkt: PGIS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt PGIS sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die

unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

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 PGIS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PGIS 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 und Studienbericht 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:

C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PGIS für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes PGIS untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes PGIS zu Baseline in beiden Armen über 90% (91,8% im Ciltacel-Arm, 90,9% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument PGIS vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 178 Studienteilnehmer (84,4%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt PGIS sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt PGIS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PGIS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

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 Funktionskalen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen 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 und Studienbericht 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:

C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC-QLQ-C30 untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen über 90% (91,8% im Ciltacel-Arm, 90,9% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 178 Studienteilnehmer (84,4%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 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 und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Endpunkt: MySiM-Q Total Impact Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt MySim-Q Total Impact Score sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

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 MySim-Q Total Impact Score wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt MySim-Q Total Impact Score 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 und Studienbericht 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:

C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes MySim-Q Total Impact Score für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes MySim-Q untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes MySim-Q zu Baseline in beiden Armen ca. 90% (91,8% im Ciltacel-Arm, 87,6% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument MySim-Q vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 174 Studienteilnehmer (82,5%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten

und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt MySim-Q Total Impact Score sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt MySim-Q Total Impact Score wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt MySim-Q Total Impact Score somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Anschließend erfolgt eine Codierung dieser nach MedDRA.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Im Ciltacel-Arm besteht keine Abweichung zwischen ITT-Population und Safety-Population, im DPd/PVd-Arm beträgt diese 1,4% ((211-208)/211) und liegt damit weit unterhalb der tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein **Jegliche UE**

ja nein **Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**

ja nein **Schwerwiegende UE**

ja nein **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der UE verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche UE* und für *UE, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *SUE* 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 Studienteilnehmer unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Im Ciltacel-Arm ist die Nachbeobachtung für TEAE begrenzt auf 112 Tage nach Infusion mit Ciltacel (außer UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen und *UE von besonderem Interesse*). Im DPd/PVd-Arm orientiert sich die Dauer der Nachbeobachtung an der jeweiligen Behandlungsdauer (außer UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen und *UE von besonderem Interesse*).

In der Studie CARTITUDE-4 haben zum 2. Datenschnitt sowohl im Ciltacel-Arm als auch im DPd/PVd-Arm bereits alle Studienteilnehmer *Jegliche UE* erfahren, sodass kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche UE* daher als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* weisen zum 2. Datenschnitt im Ciltacel-Arm 96,6% und im DPd/PVd-Arm 97,1% der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 3% der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* unter Risiko. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* liegt mit 0,85 Monaten (Ciltacel-Arm) und 0,82 Monaten (DPd/PVd-Arm) weit unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (Ciltacel: 32,15 Monate, DPd/PVd: 30,64 Monate, Gesamt: 31,26 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden kann. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten zwar in beiden Armen seltener auf (Ciltacel-Arm: 47,1%, DPd/PVd-Arm: 47,1%), jedoch ist hier noch mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie CARTITUDE-4 für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* vor. 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 UEs

führt dazu, dass UE, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie CARTITUDE-4 für die Endpunkte *Jegliche UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* infolge der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt *SUE* infolge einer potenziell informativen Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit und für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Jegliche UE |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Schwerwiegende UE |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | UE, die zum Therapieabbruch führen |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Anschließend erfolgt eine Codierung dieser nach MedDRA. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Im Ciltacel-Arm besteht keine Abweichung zwischen ITT-Population und Safety-Population, im DPd/PVd-Arm beträgt diese 1,4% ((211-208)/211) und liegt damit weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

ngeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der UE verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche UE* und für *UE, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *SUE* 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 Studienteilnehmer unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Im Ciltacel-Arm ist die Nachbeobachtung für TEAE begrenzt auf 112 Tage nach Infusion mit Ciltacel (außer UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen und *UE von besonderem Interesse*). Im DPd/PVd-Arm orientiert sich die Dauer der Nachbeobachtung an der jeweiligen Behandlungsdauer (außer UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen und *UE von besonderem Interesse*).

In der Studie CARTITUDE-4 haben zum 2. Datenschnitt sowohl im Ciltacel-Arm als auch im DPd/PVd-Arm bereits alle Studienteilnehmer *Jegliche UE* erfahren, sodass kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche UE* daher als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* weisen zum 2. Datenschnitt im Ciltacel-Arm 96,6% und im DPd/PVd-Arm 97,1% der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 3% der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* unter Risiko. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* liegt mit 0,85 Monaten (Ciltacel-Arm) und 0,82 Monaten (DPd/PVd-Arm) weit unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (Ciltacel: 32,15 Monate, DPd/PVd: 30,64 Monate, Gesamt: 31,26 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten zwar in beiden Armen seltener auf (Ciltacel-Arm: 47,1%, DPd/PVd-Arm: 47,1%), jedoch ist hier noch mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie CARTITUDE-4 für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* vor. 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 *UEs* führt dazu, dass *UE*, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie CARTITUDE-4 für die Endpunkte *Jegliche UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* infolge der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt *SUE* infolge einer potenziell informativen Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit und für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

Endpunkt: PRO-CTCAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt PRO-CTCAE sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

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 PRO-CTCAE wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PRO-CTCAE 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 und Studienbericht 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:

C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PRO-CTCAE für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes PRO-CTCAE untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes PRO-CTCAE zu Baseline in beiden Armen ca. 90% (91,8% im Ciltacel-Arm, 86,6% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 für den 2. Datenschnitt über 70%.

Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument PRO-CTCAE vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 171 Studienteilnehmer (81,0%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt PRO-CTCAE sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt PRO-CTCAE wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PRO-CTCAE somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
 → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung _____ verblindet _____ war. In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung *inadäquater* statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

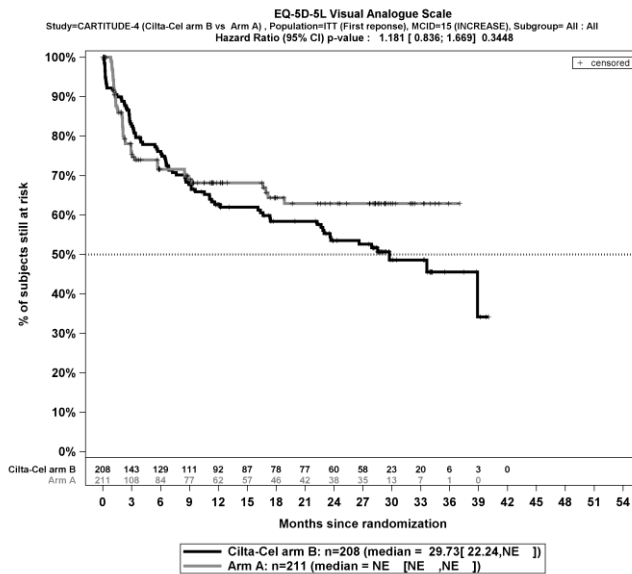
Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten PRO

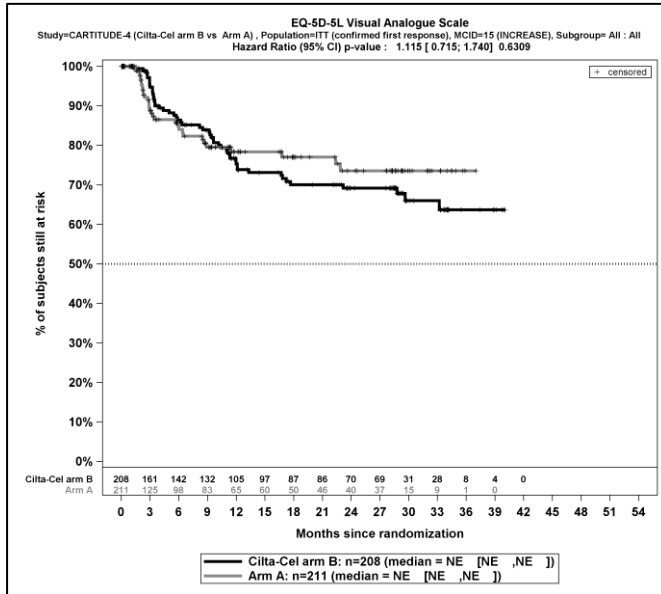
In diesem Anhang sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten (PRO) mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $\geq 0,05$) der Studie CARTITUDE-4 für den zweiten Datenschnitt dargestellt.

Morbidität

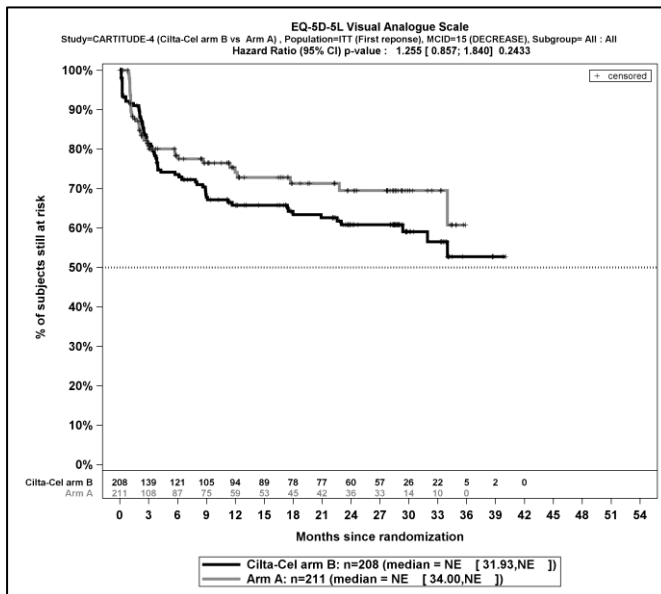
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS



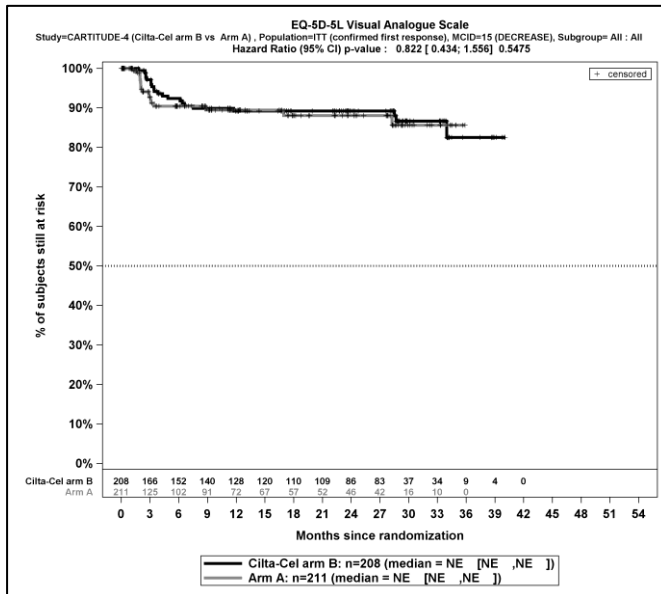
Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS – Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



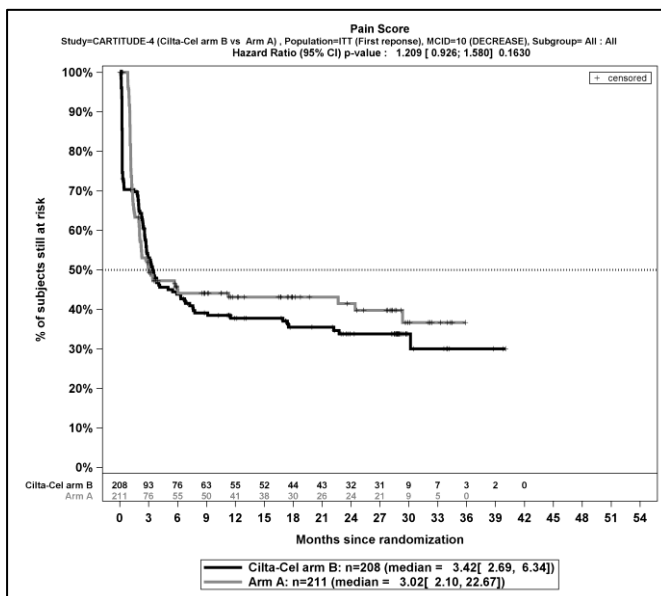
Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



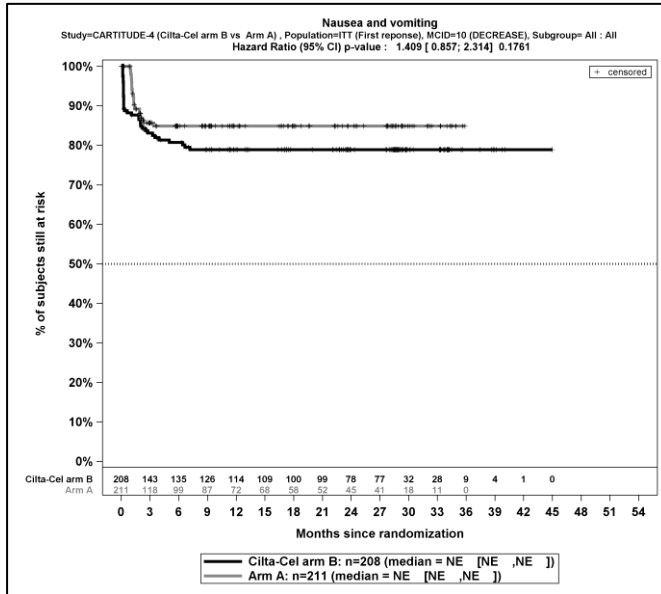
Kaplan-Meier-Kurven für EQ-5D VAS – Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC-QLQ C30 Symptomskalen

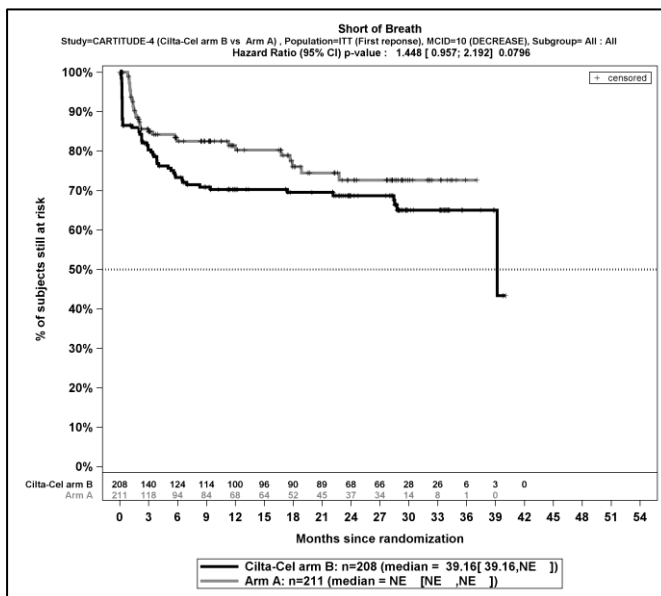
Verbesserung



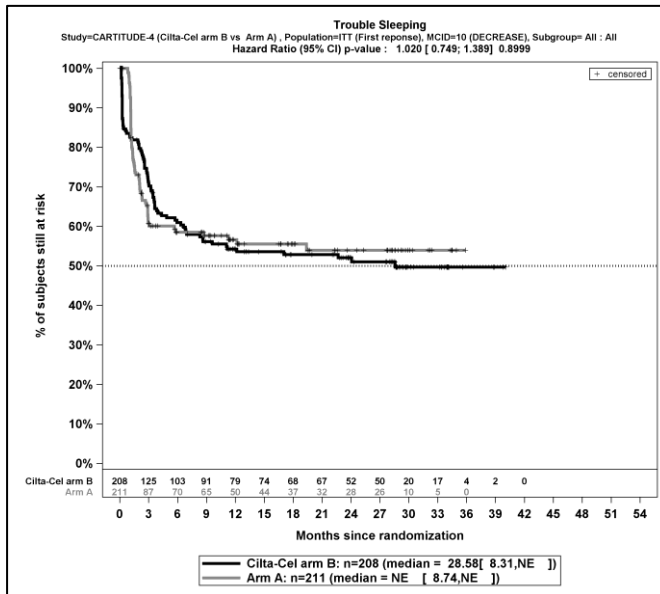
Kaplan-Meier-Kurven für Schmerz – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



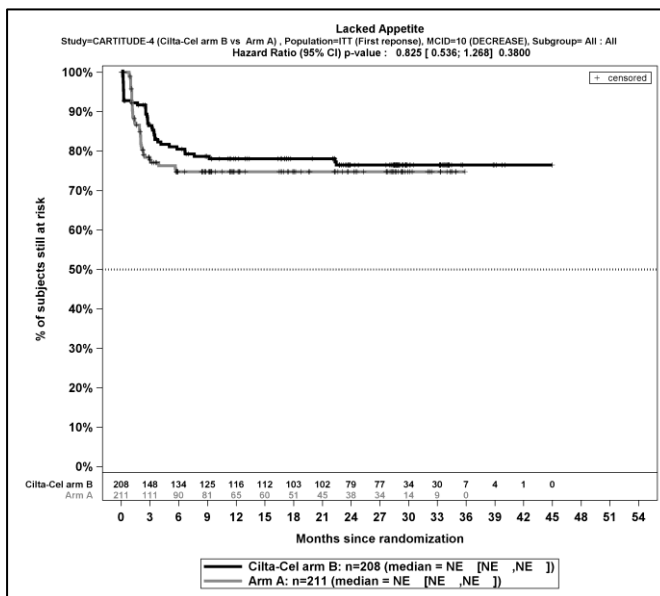
Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



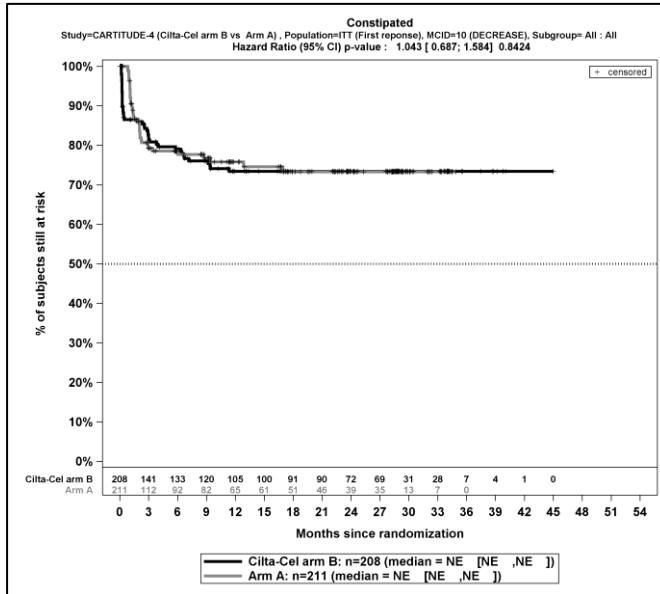
Kaplan-Meier-Kurven für Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



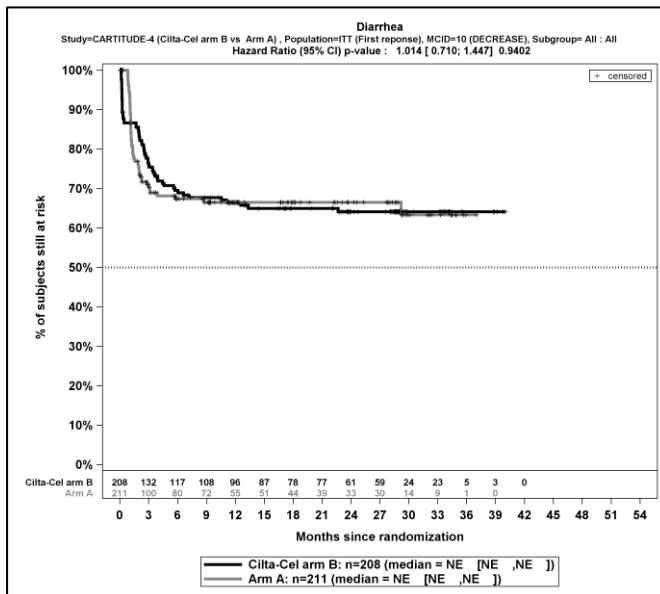
Kaplan-Meier-Kurven für Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



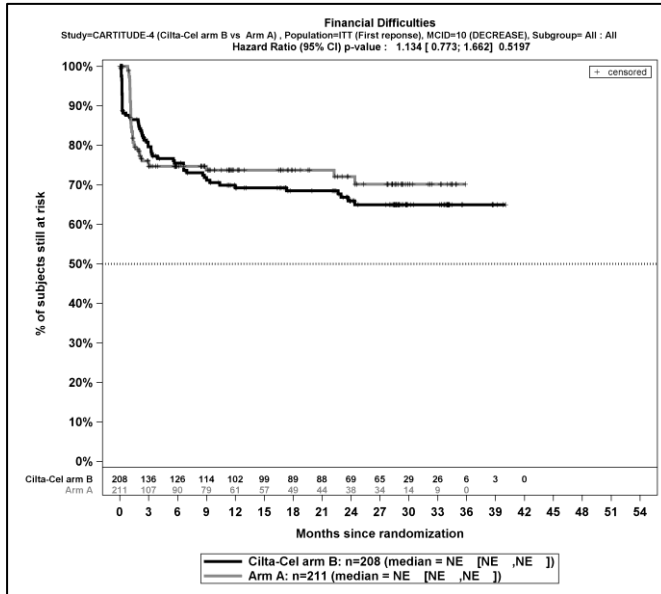
Kaplan-Meier-Kurven für Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



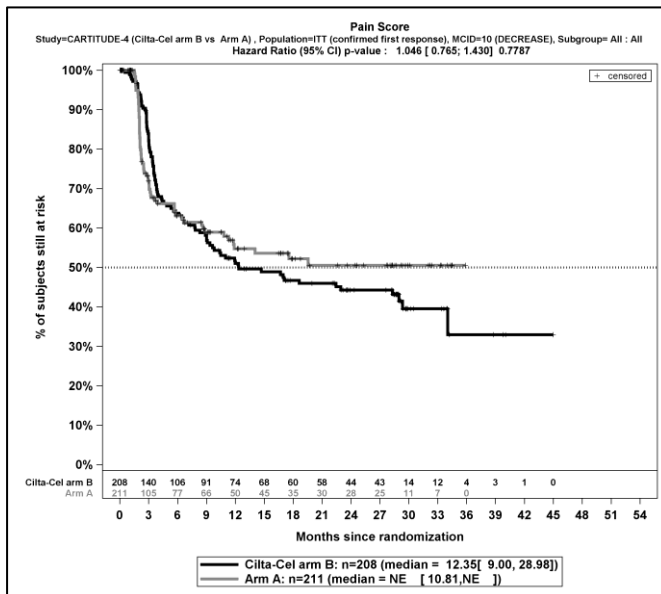
Kaplan-Meier-Kurven für Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



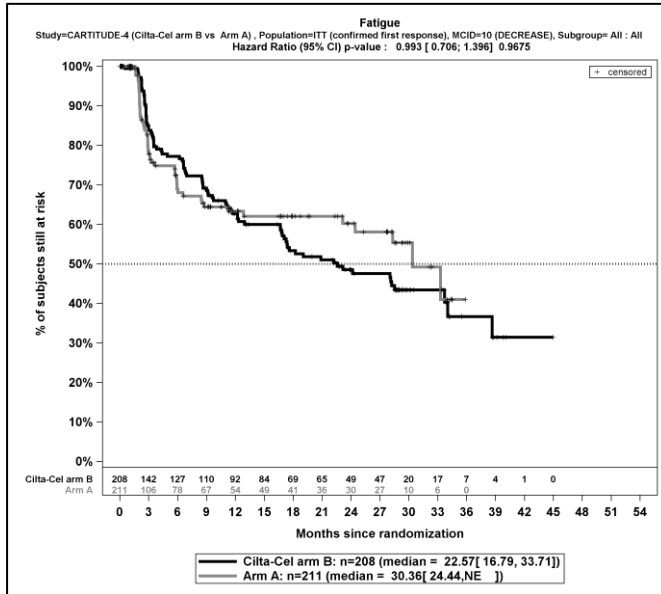
Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



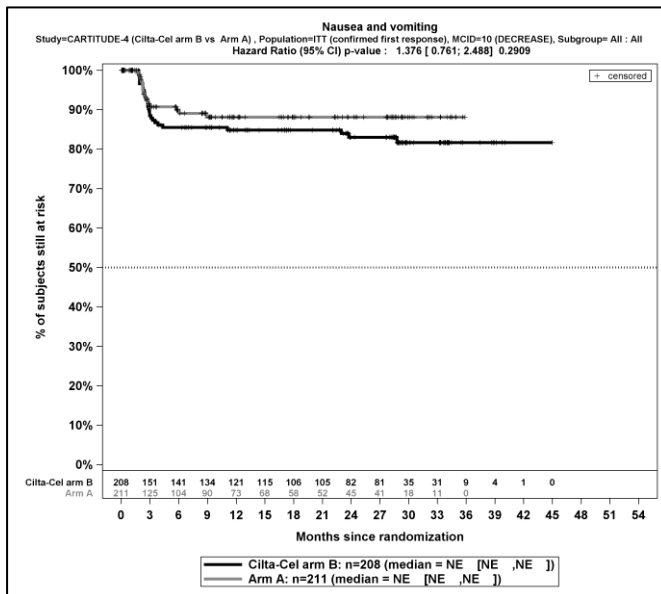
Kaplan-Meier-Kurven für Finanzielle Schwierigkeiten – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



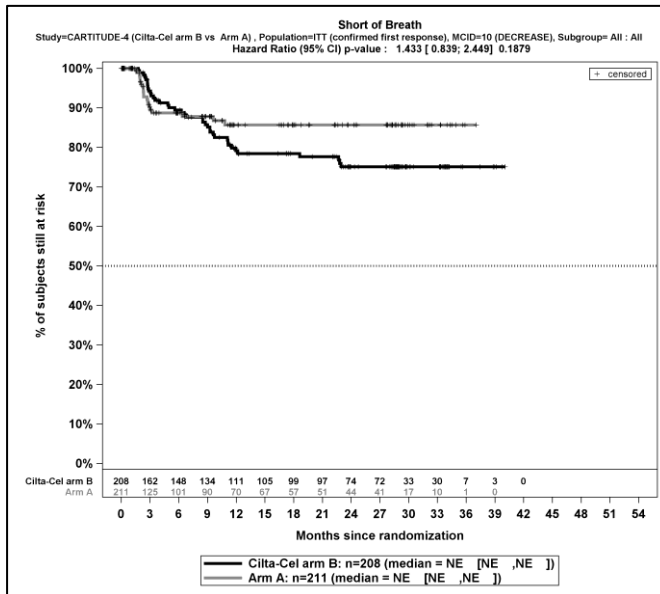
Kaplan-Meier-Kurven für Schmerz– Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



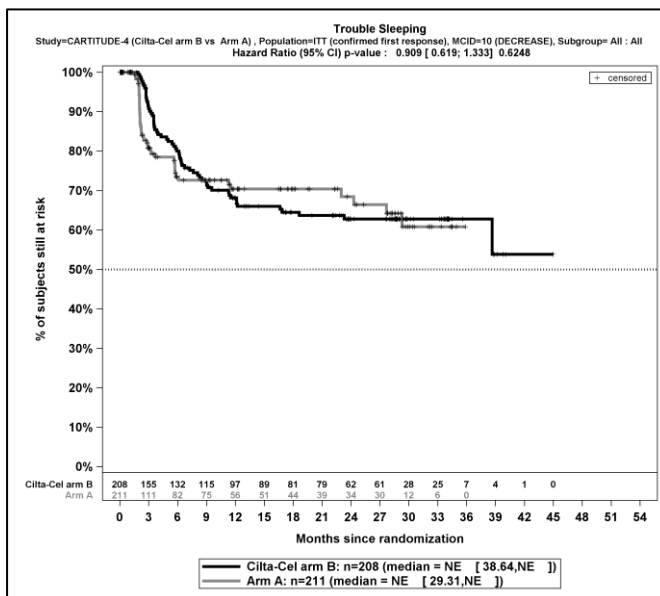
Kaplan-Meier-Kurven für Fatigue – Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



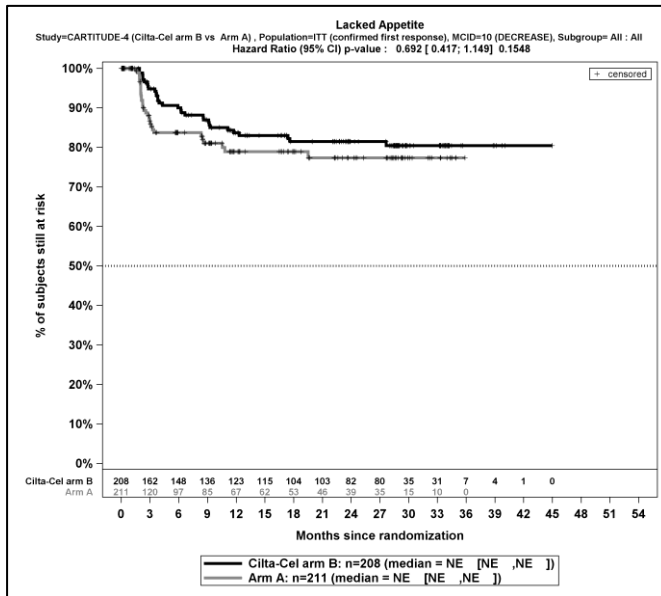
Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit und Erbrechen – Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



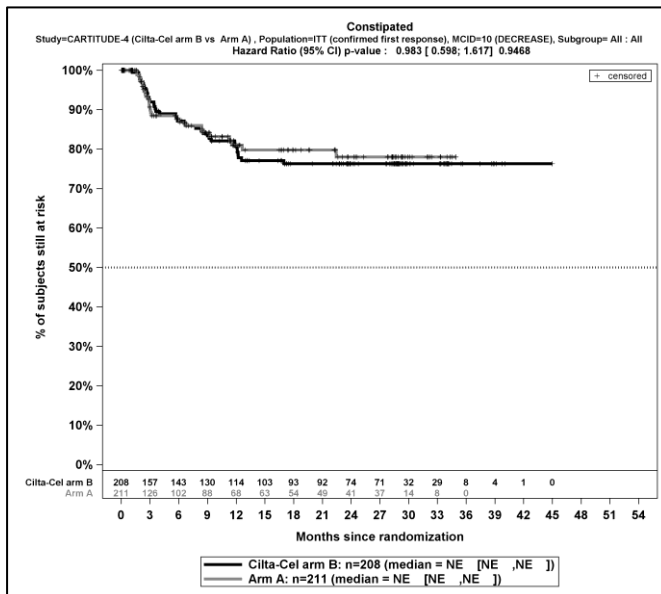
Kaplan-Meier-Kurven für Dyspnoe – Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



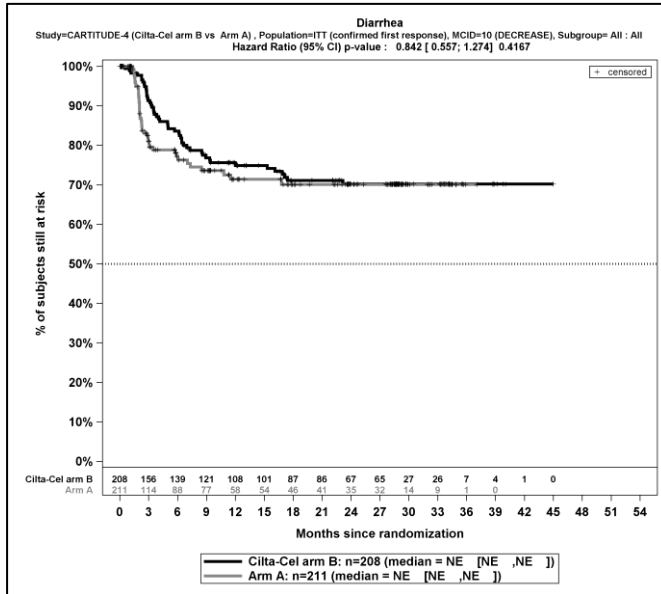
Kaplan-Meier-Kurven für Insomnie – Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



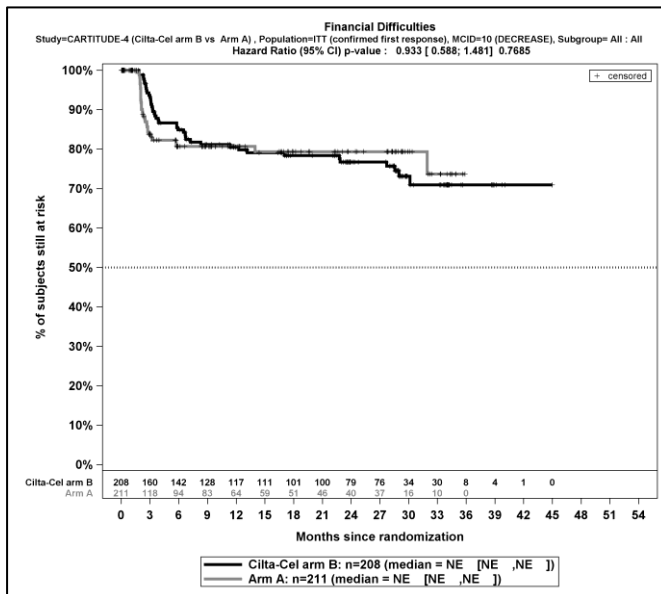
Kaplan-Meier-Kurven für Appetitlosigkeit – Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für Obstipation – Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

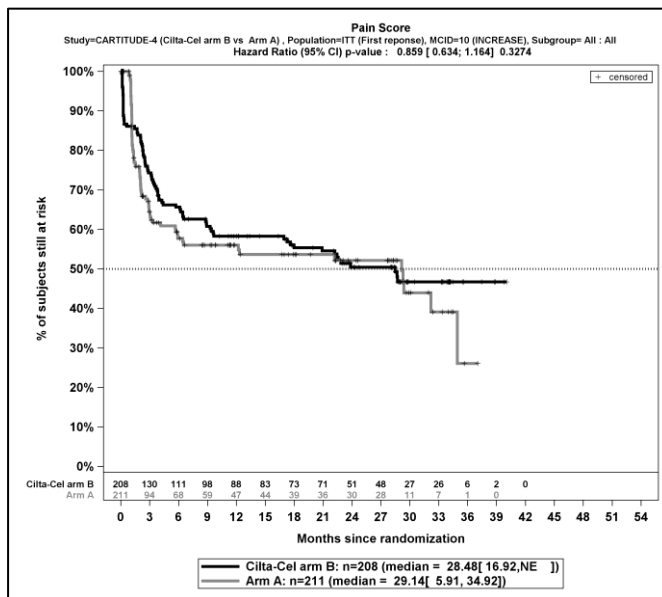


Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhoe – Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

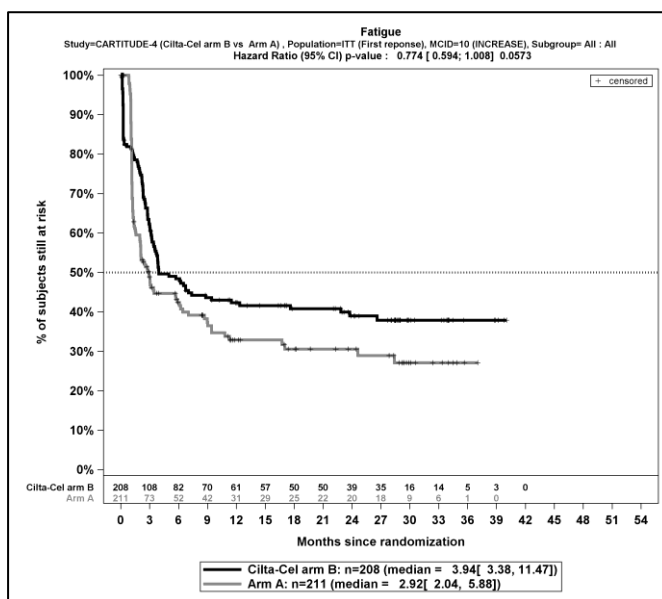


Kaplan-Meier-Kurven für finanzielle Schwierigkeiten – Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

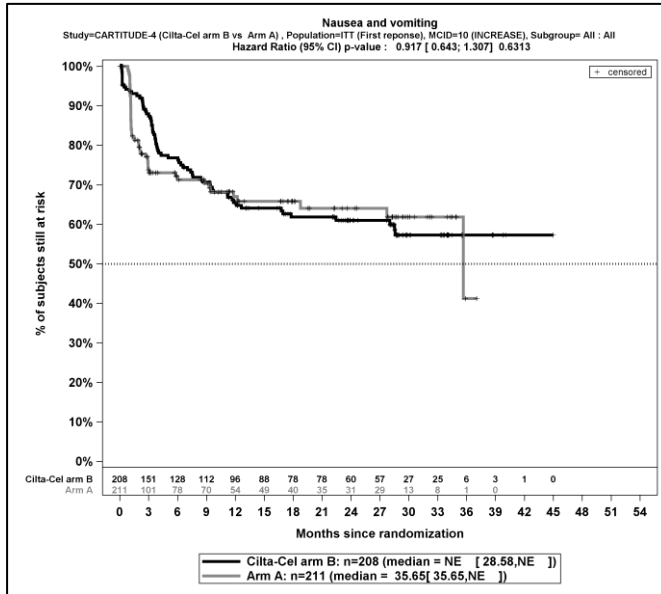
Verschlechterung



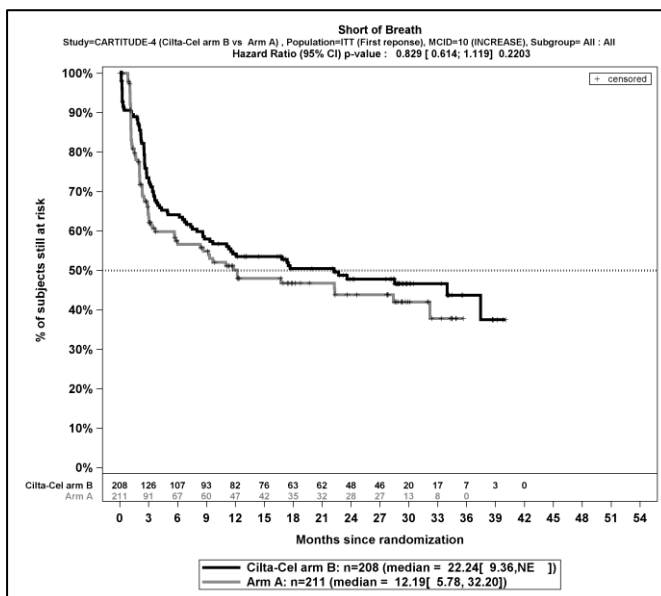
Kaplan-Meier-Kurven für Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



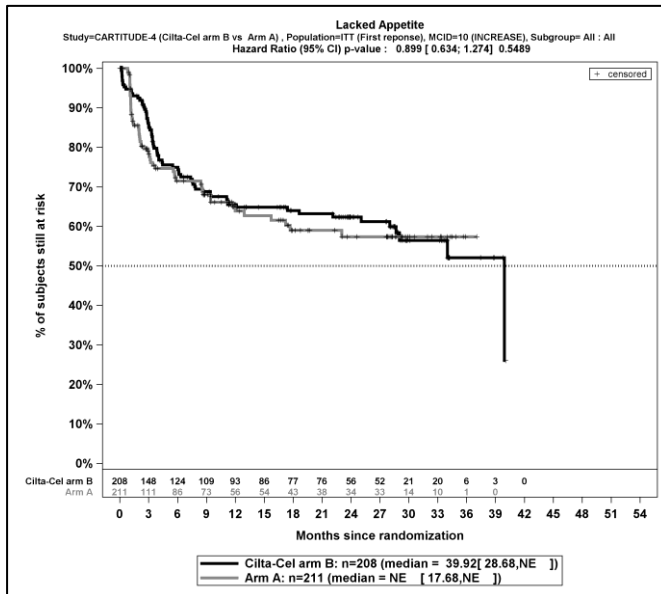
Kaplan-Meier-Kurven für Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



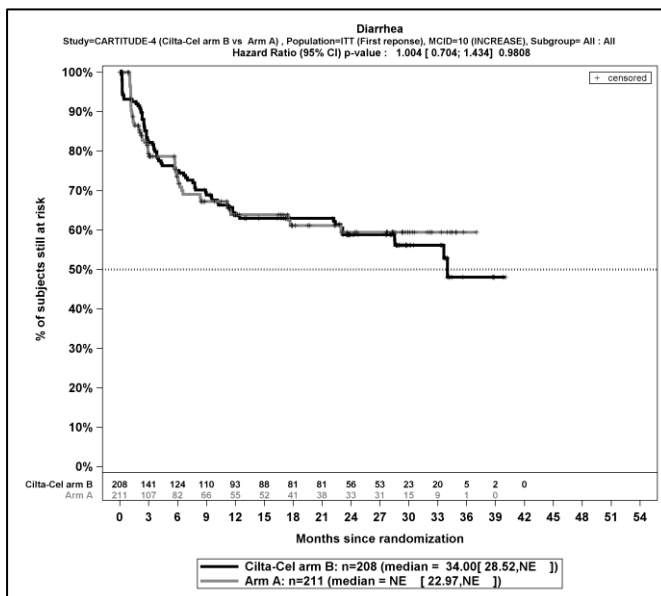
Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



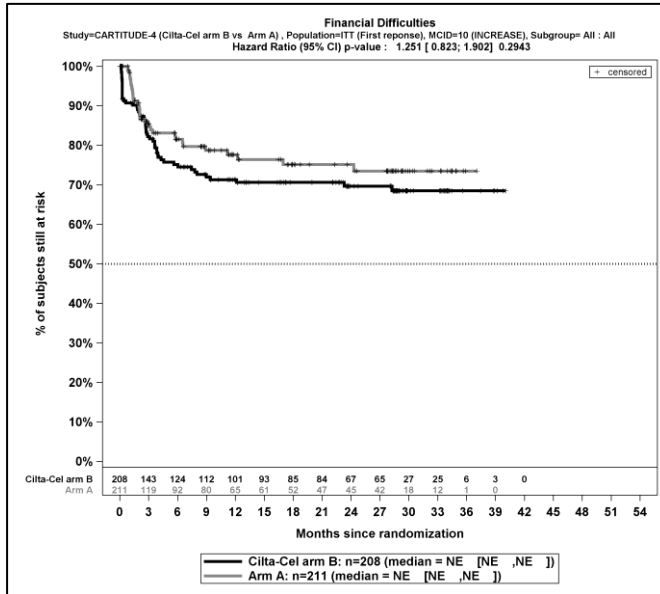
Kaplan-Meier-Kurven für Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



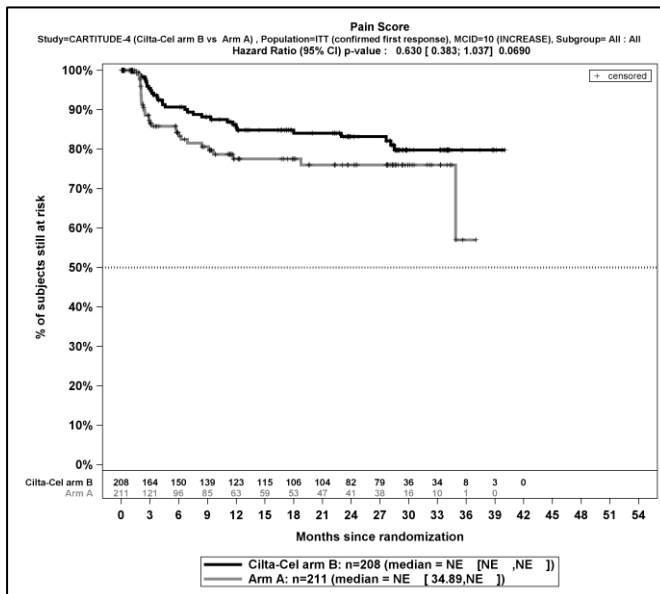
Kaplan-Meier-Kurven für Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



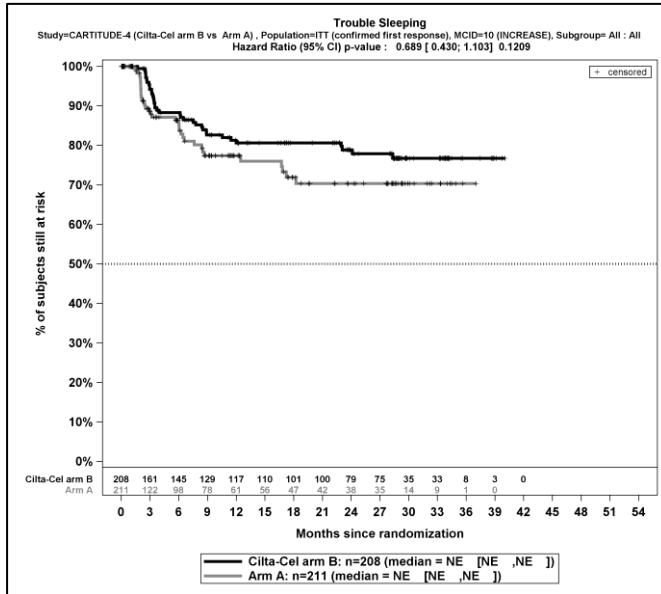
Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



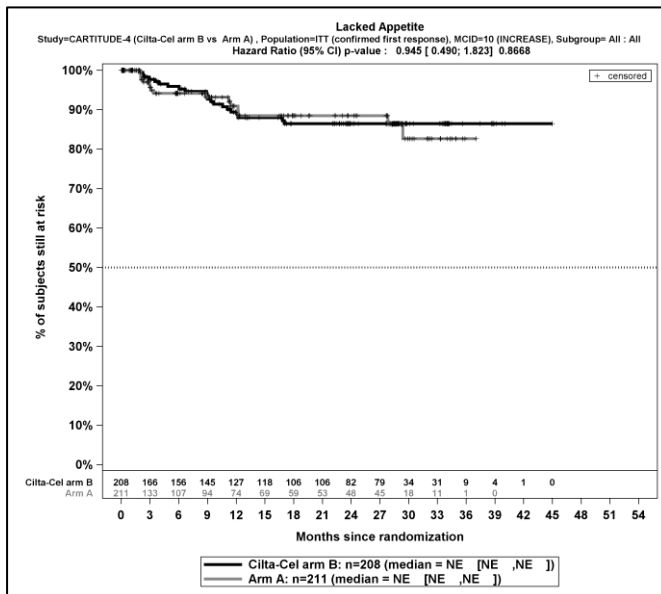
Kaplan-Meier-Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



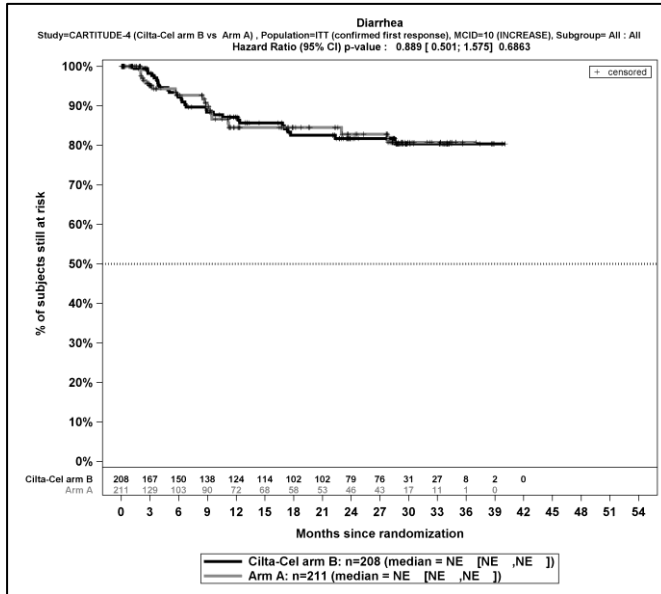
Kaplan-Meier-Kurven für *Schmerz – Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



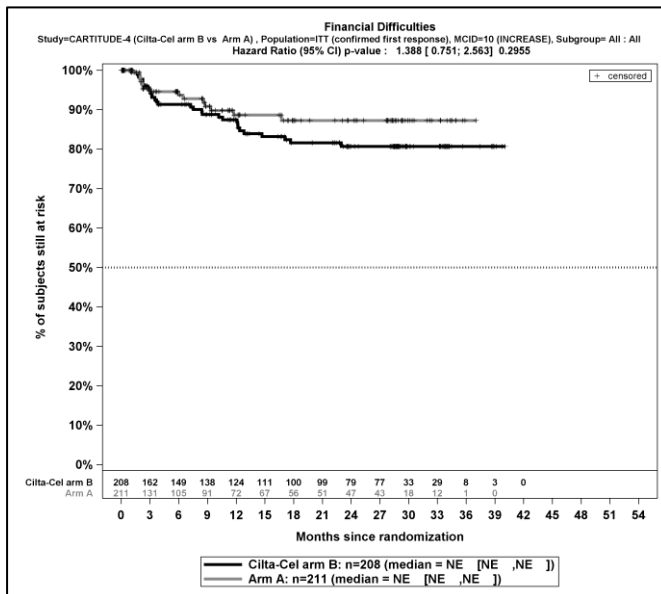
Kaplan-Meier-Kurven für *Insomnie – Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für *Appetitlosigkeit – Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

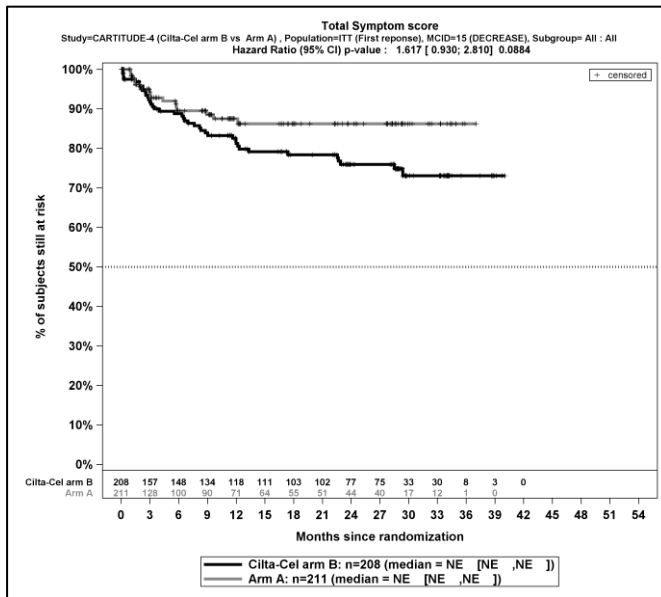


Kaplan-Meier-Kurven für *Diarrhoe* – *Bestätigte Verschlechterung* \geq *MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

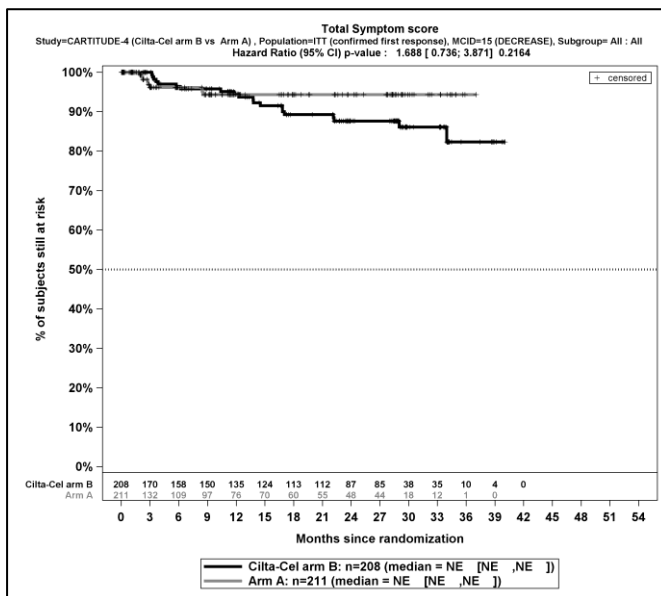


Kaplan-Meier-Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten* – *Bestätigte Verschlechterung* \geq *MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MySim-Q Total Symptom Score

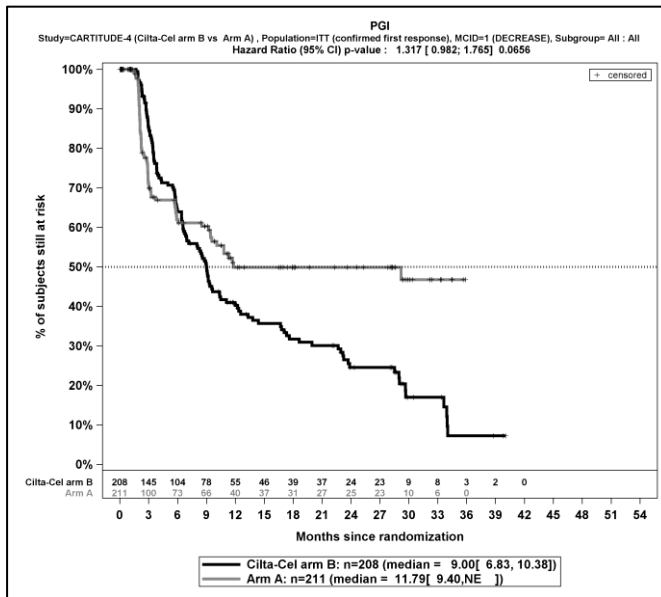


Kaplan-Meier-Kurven für MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

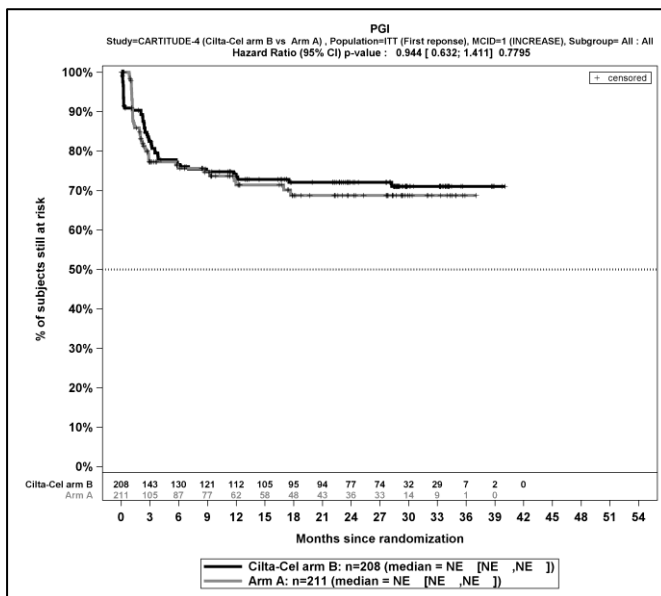


Kaplan-Meier-Kurven für MySim-Q Total Symptom Score – Bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PGIS



Kaplan-Meier-Kurven für PGIS – Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

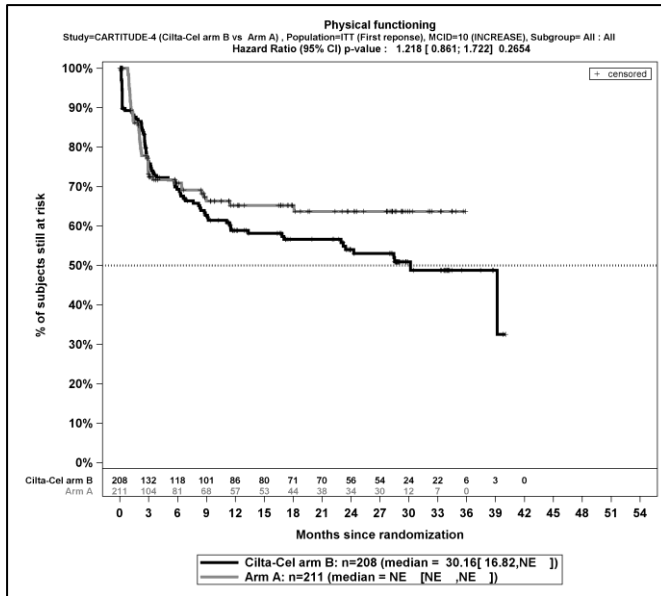


Kaplan-Meier-Kurven für PGIS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

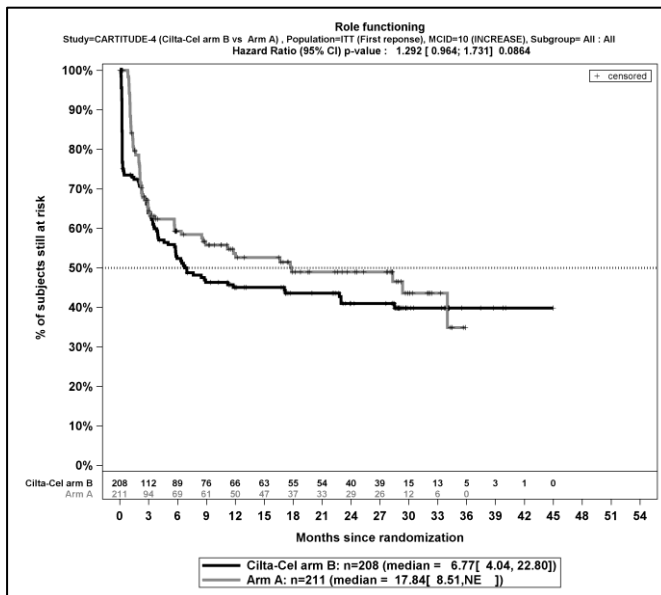
Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

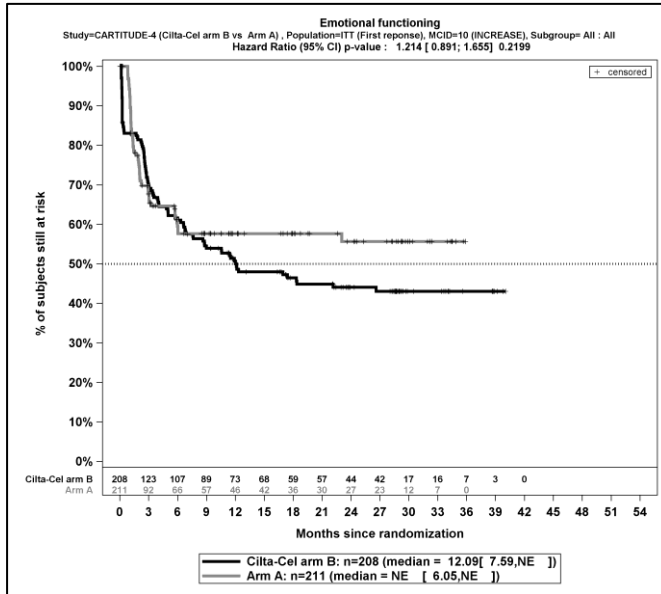
Verbesserung



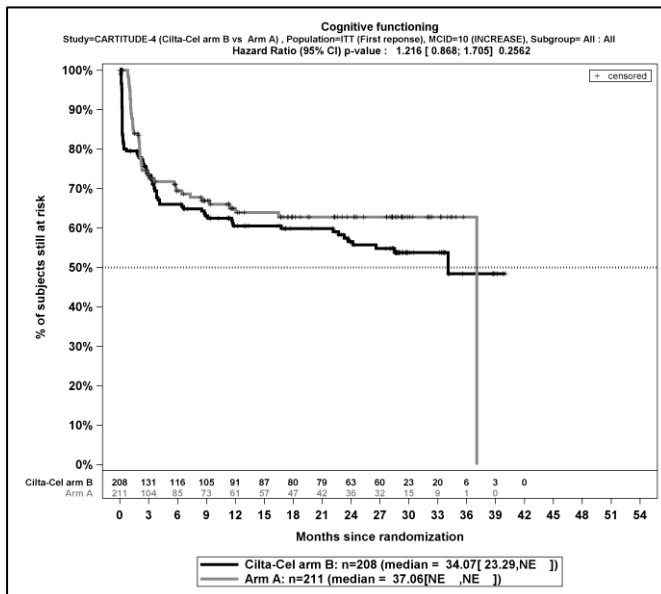
Kaplan-Meier-Kurven für *Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



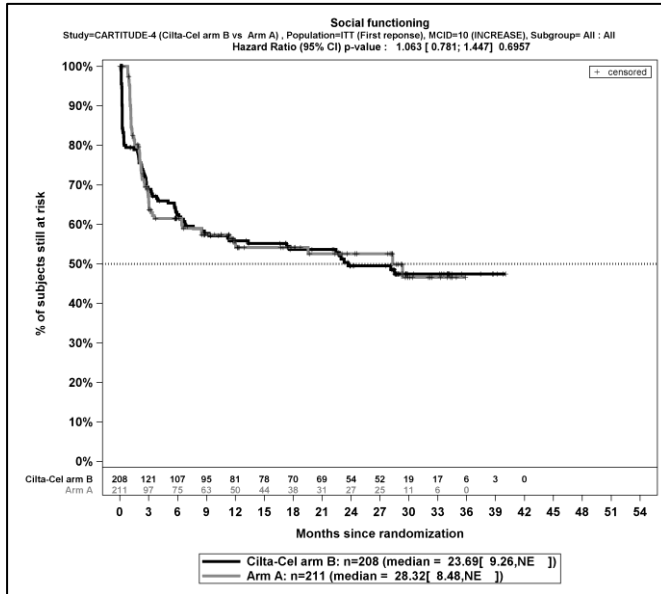
Kaplan-Meier-Kurven für *Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



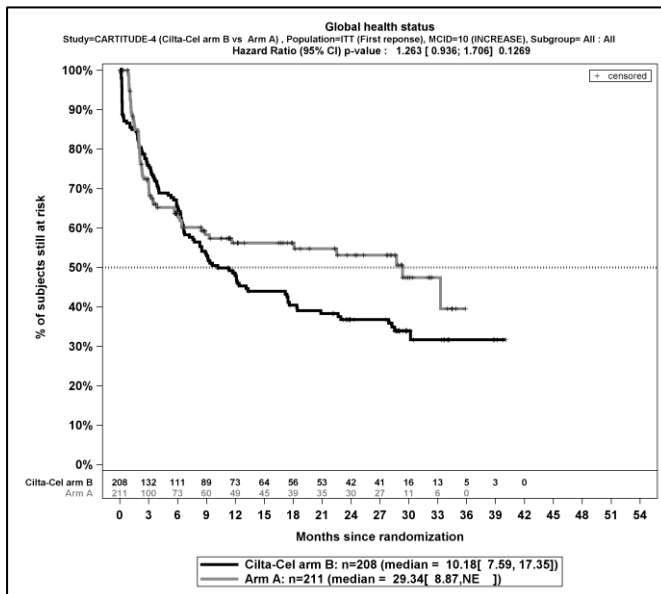
Kaplan-Meier-Kurven für *Emotionale Funktion* – *Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



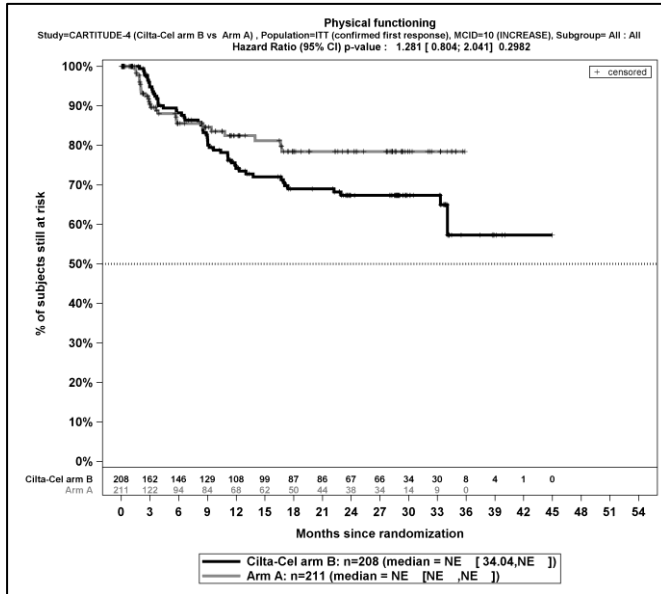
Kaplan-Meier-Kurven für *Kognitive Funktion* – *Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



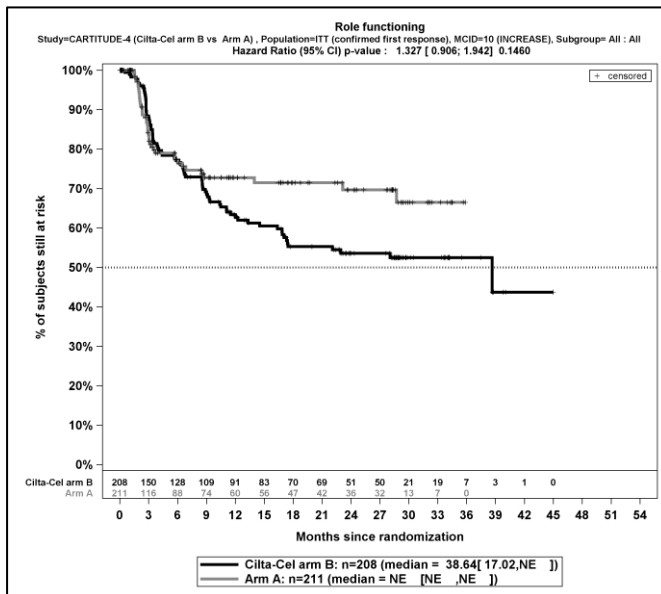
Kaplan-Meier-Kurven für Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



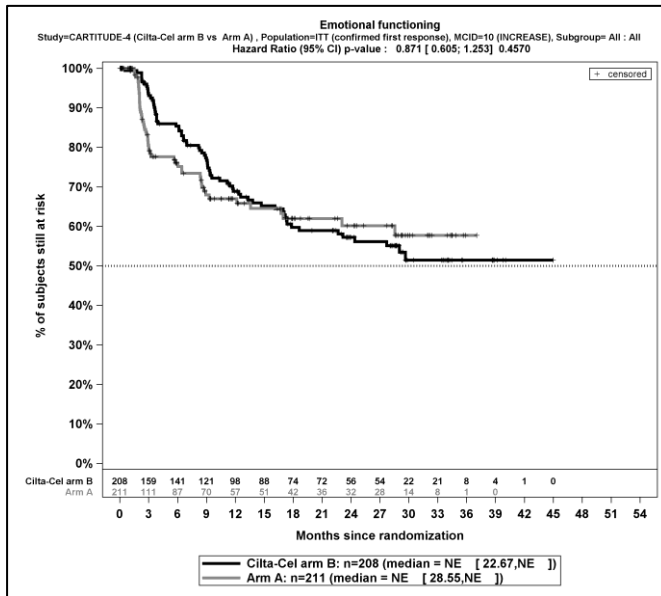
Kaplan-Meier-Kurven für Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



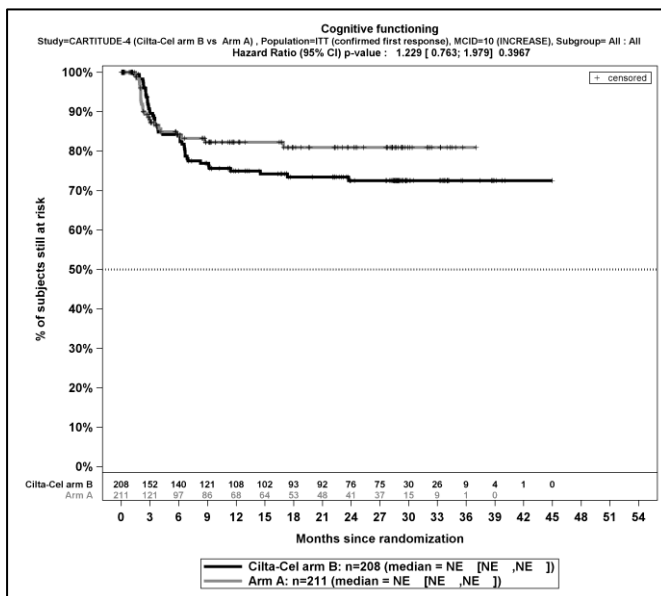
Kaplan-Meier-Kurven für *Physische Funktion* – *Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



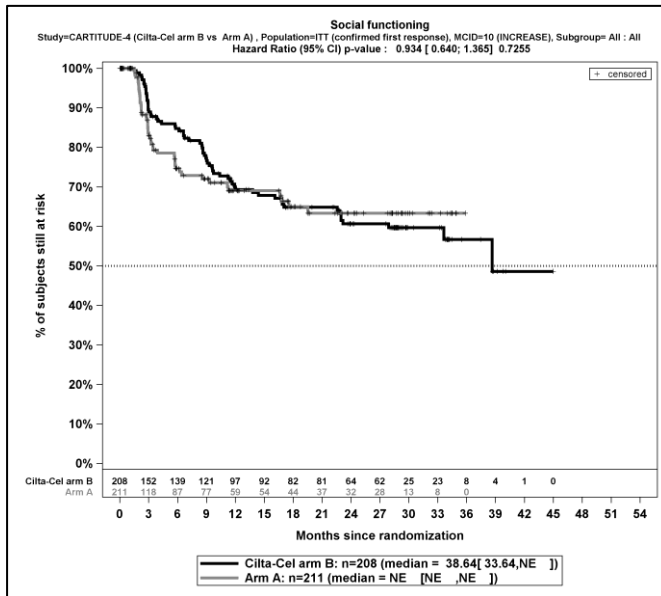
Kaplan-Meier-Kurven für *Rollenfunktion* – *Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



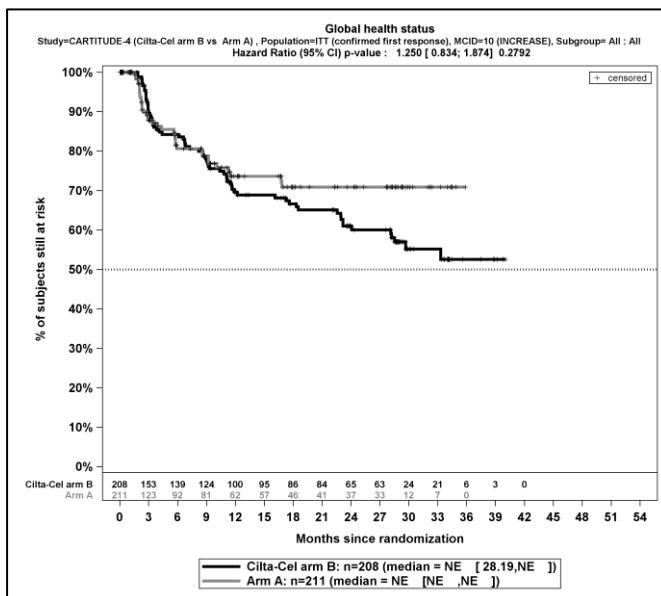
Kaplan-Meier-Kurven für *Emotionale Funktion* – *Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für *Kognitive Funktion* – *Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

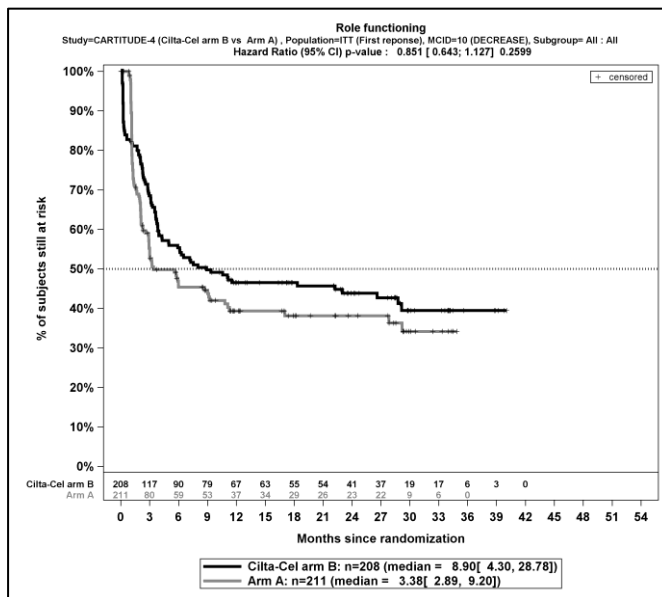


Kaplan-Meier-Kurven für Soziale Funktion – Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

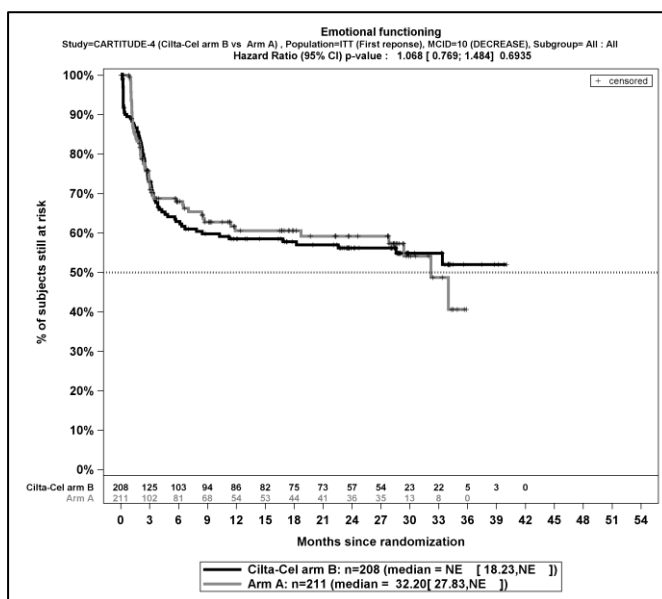


Kaplan-Meier-Kurven für Allgemeiner Gesundheitszustand – Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

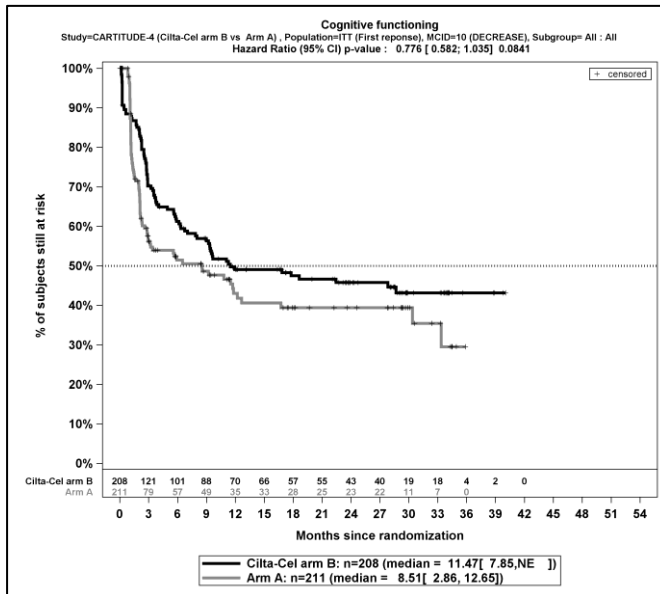
Verschlechterung



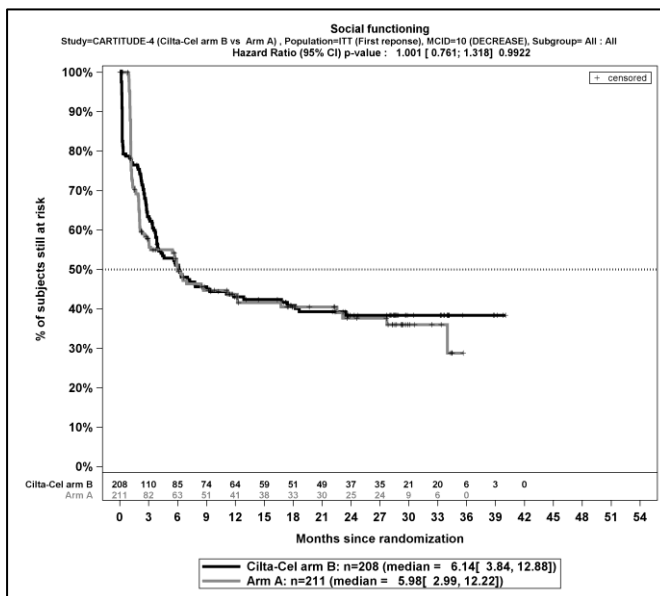
Kaplan-Meier-Kurven für *Rollenfunktion* – *Erstmalige Verschlechterung* \geq *MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



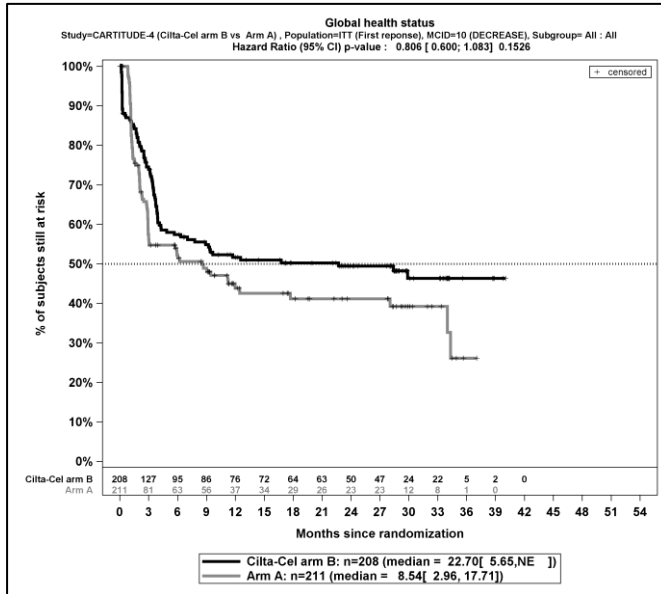
Kaplan-Meier-Kurven für *Emotionale Funktion* – *Erstmalige Verschlechterung* \geq *MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



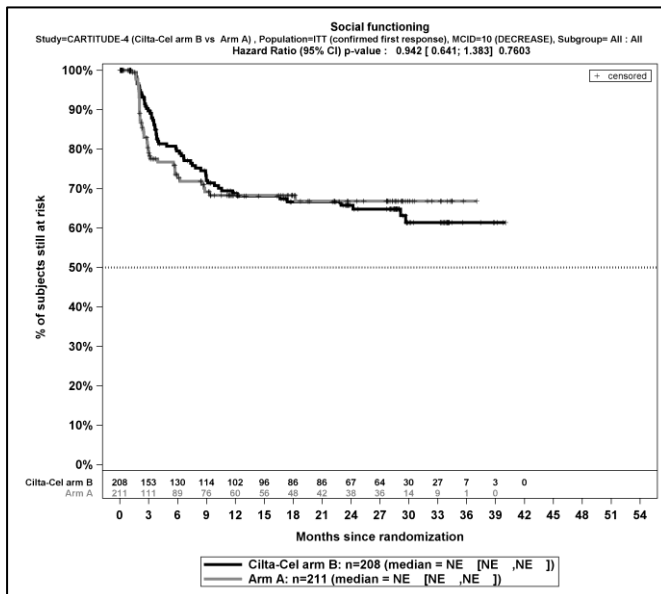
Kaplan-Meier-Kurven für *Kognitive Funktion* – *Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für *Soziale Funktion* – *Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

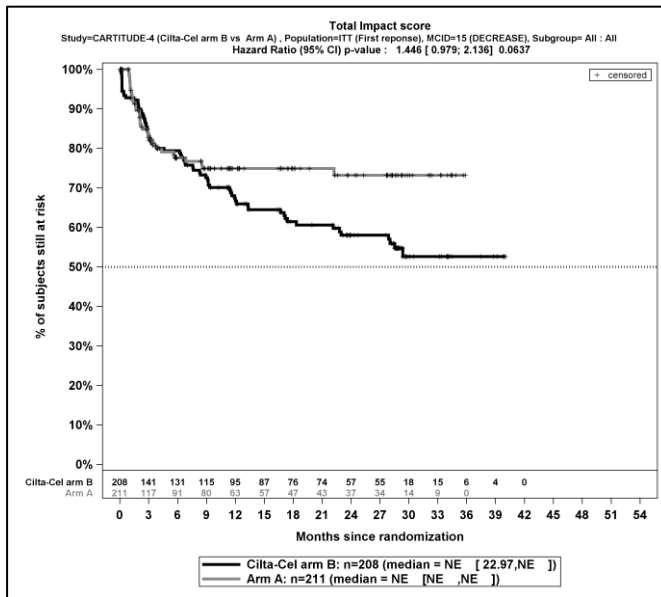


Kaplan-Meier-Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

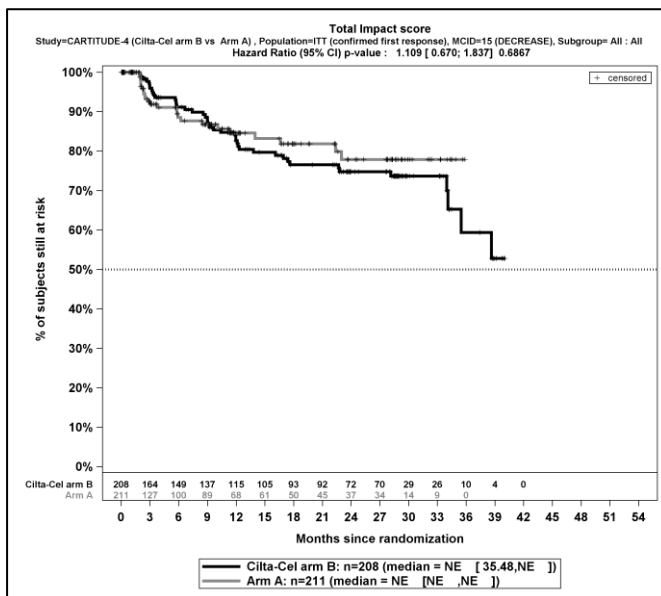


Kaplan-Meier-Kurven für *Soziale Funktion – Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

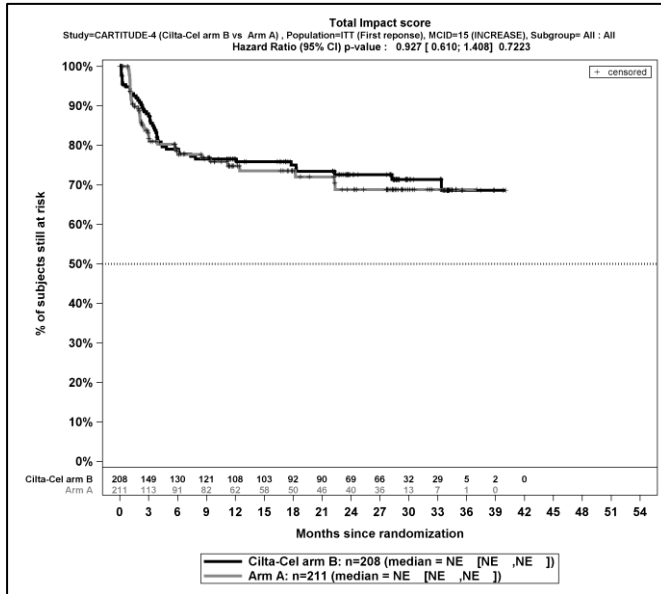
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MySim-Q Total Impact Score



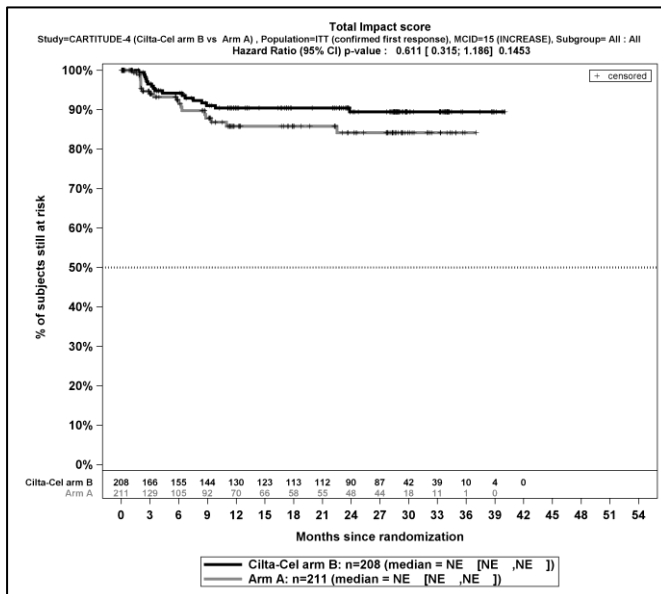
Kaplan-Meier-Kurven für MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für MySim-Q Total Impact Score – Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für *MySim-Q Total Impact Score* – *Erstmalige Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

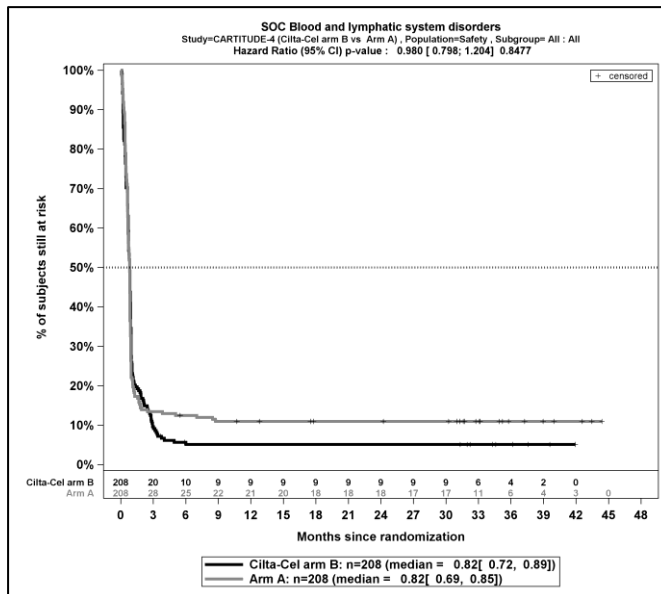


Kaplan-Meier-Kurven für *MySim-Q Total Impact Score* – *Bestätigte Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweiter Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

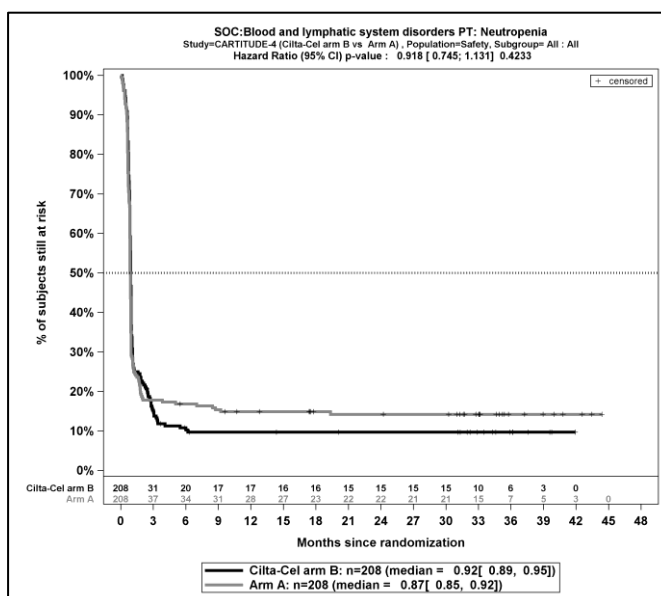
Anhang 4-H: Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT

In diesem Anhang sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den SOC und PT mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $\geq 0,05$) der Studie CARTITUDE-4 für den 2. Datenschnitt dargestellt.

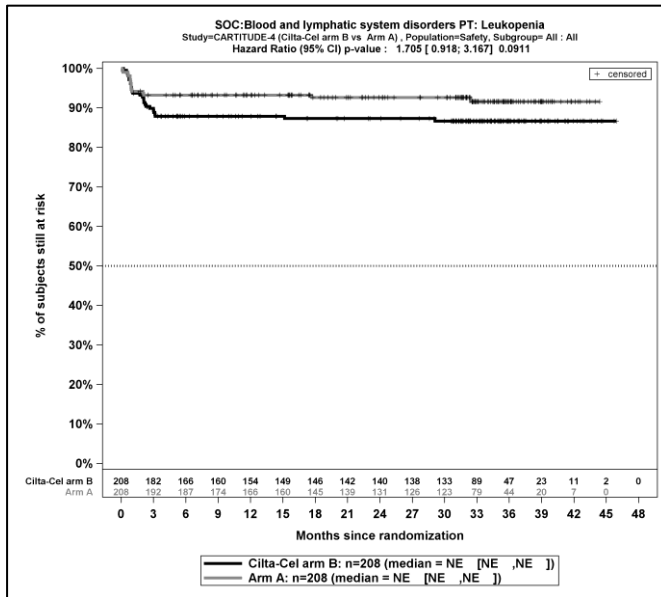
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE



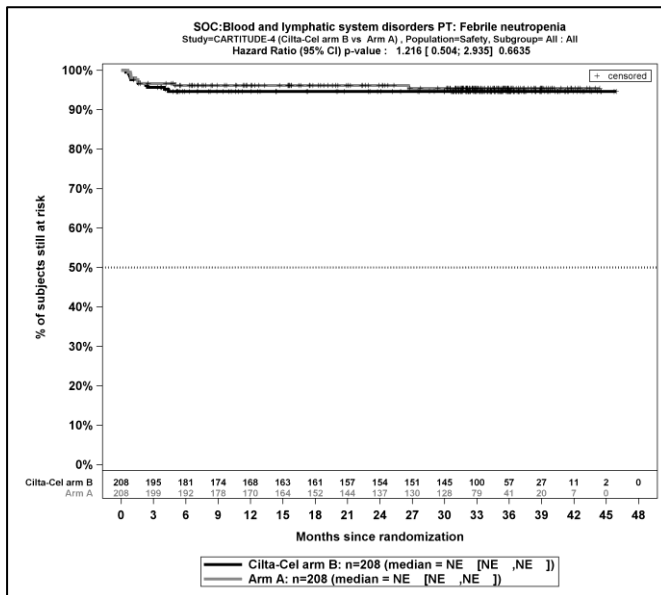
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



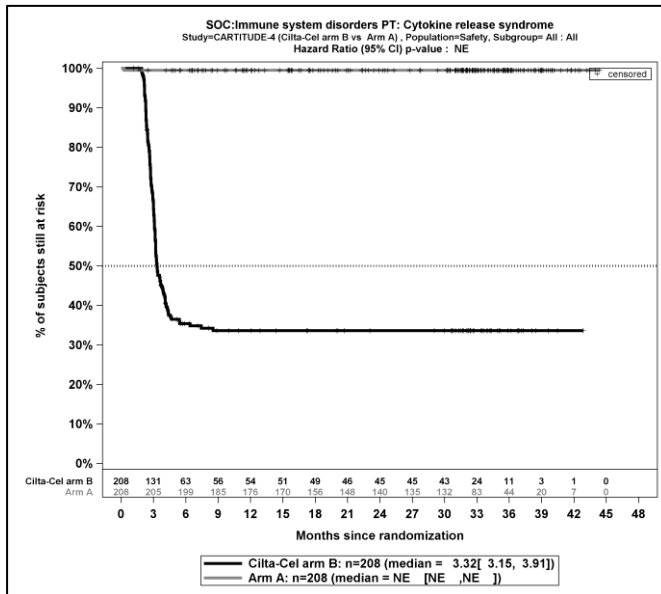
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Neutropenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



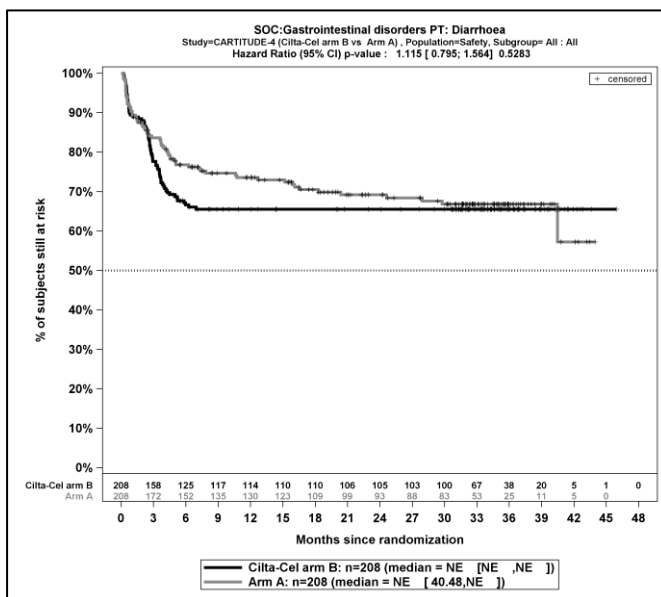
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Leukopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



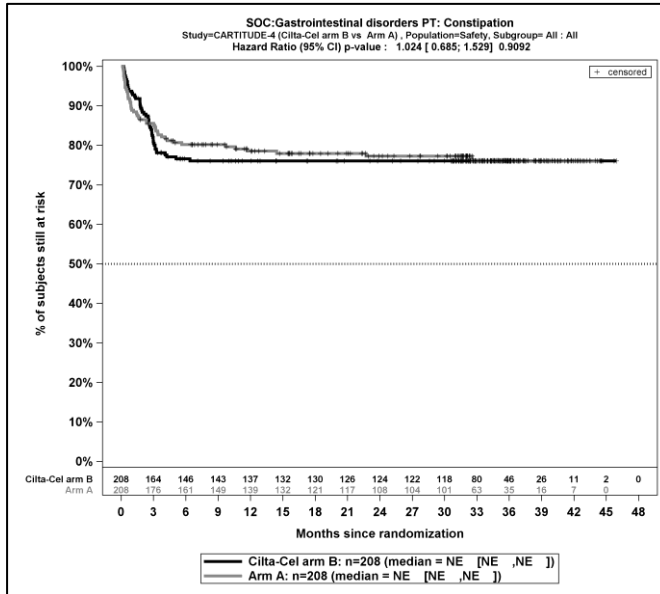
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Febrile Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



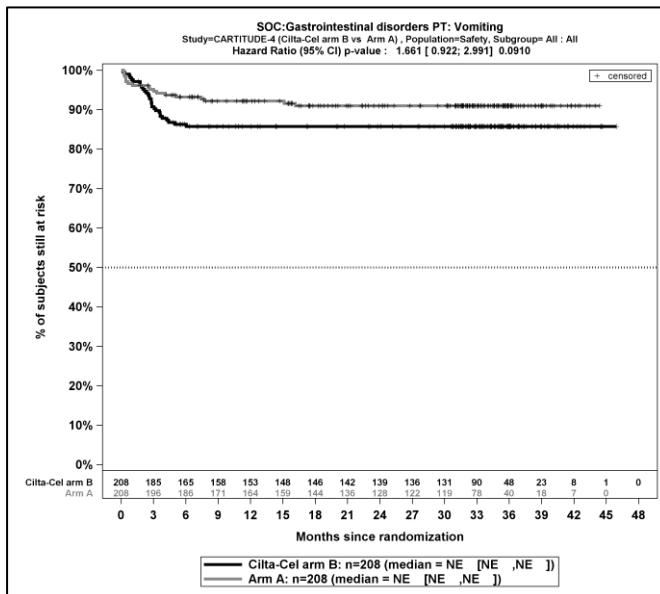
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



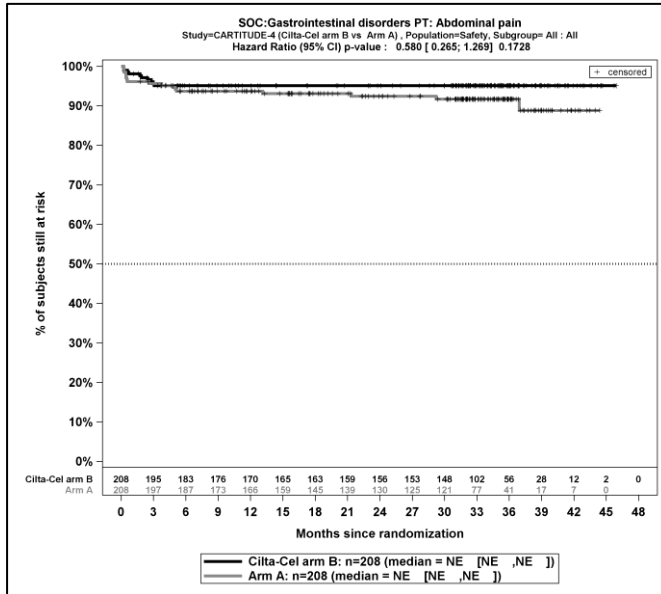
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Diarrhoe, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



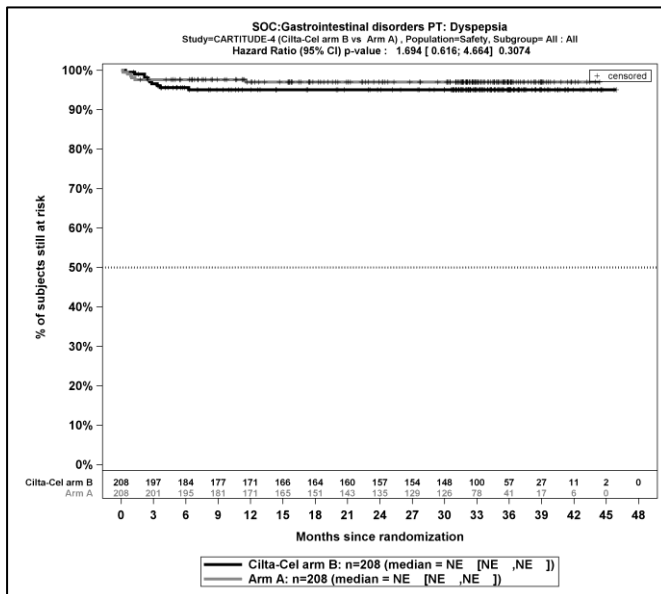
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Obstipation, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



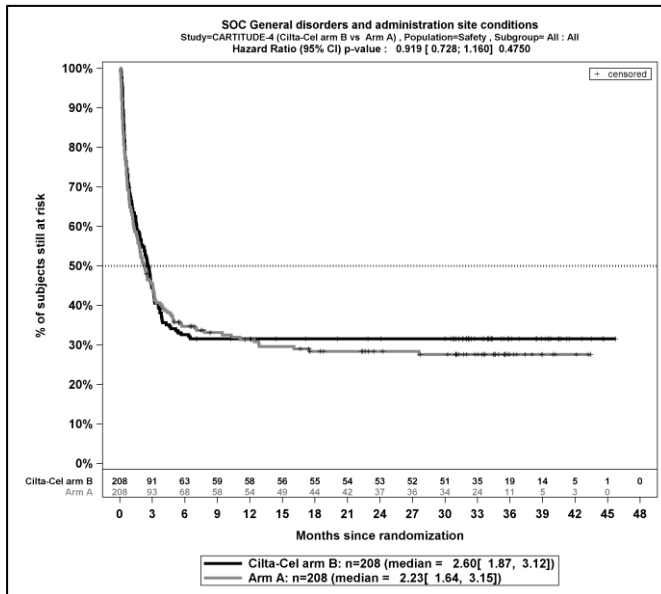
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Erbrechen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



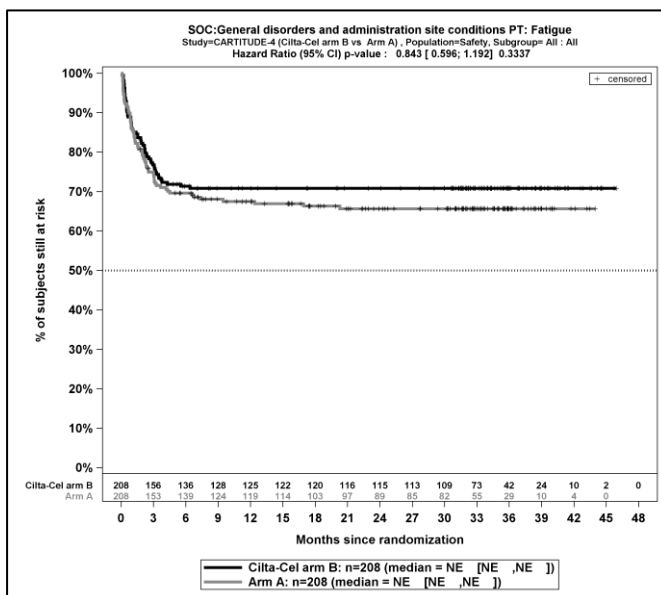
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Abdominalschmerz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



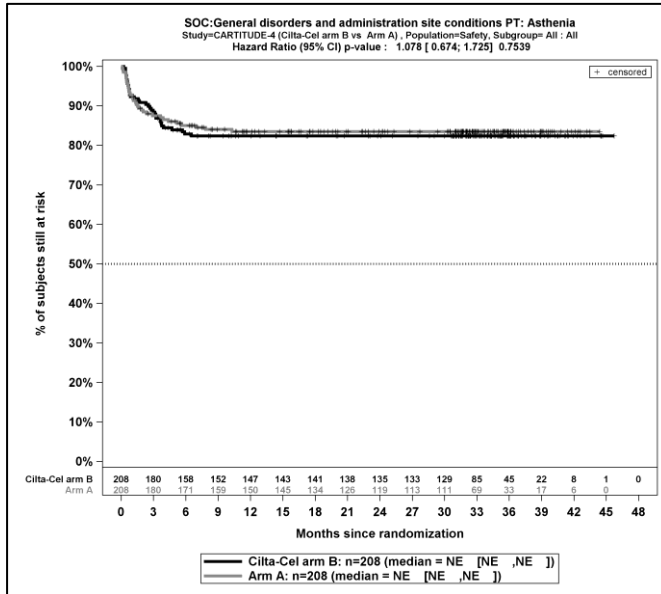
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Dyspepsie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



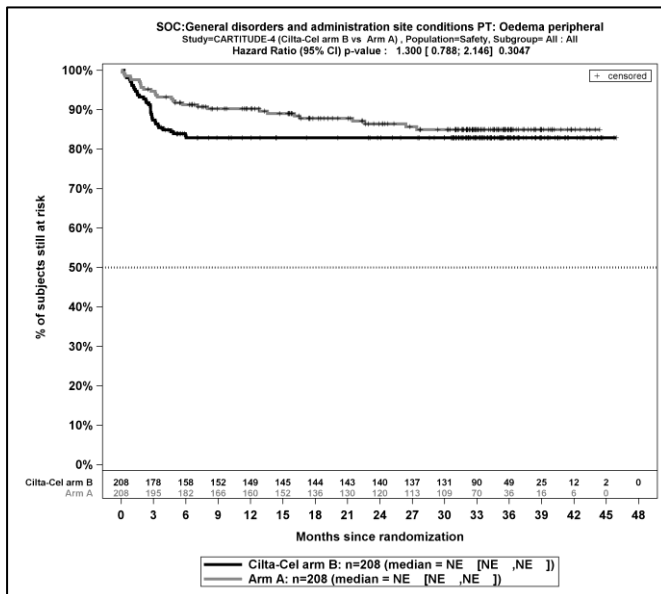
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



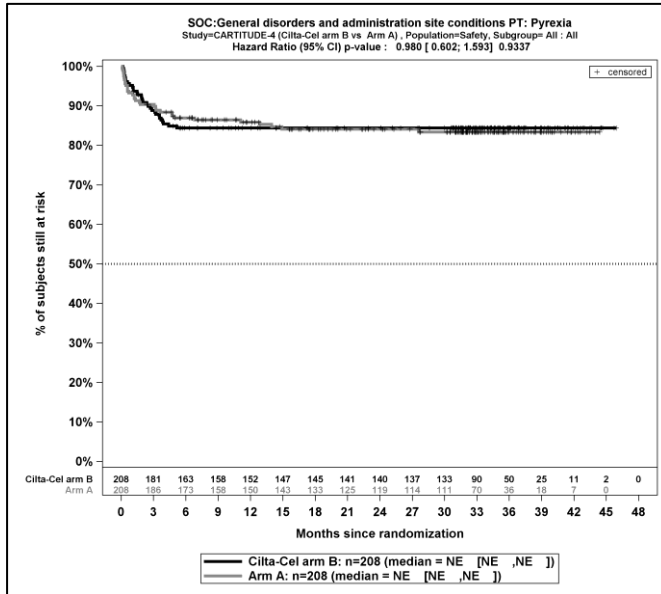
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Ermüdung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



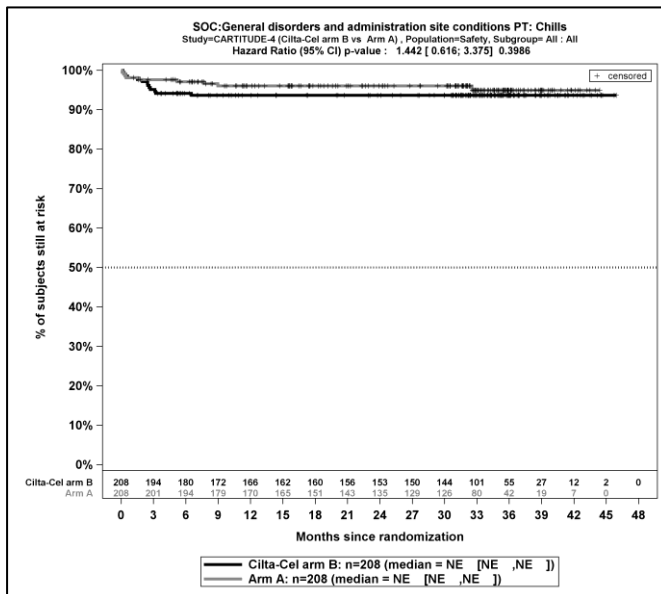
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Asthenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



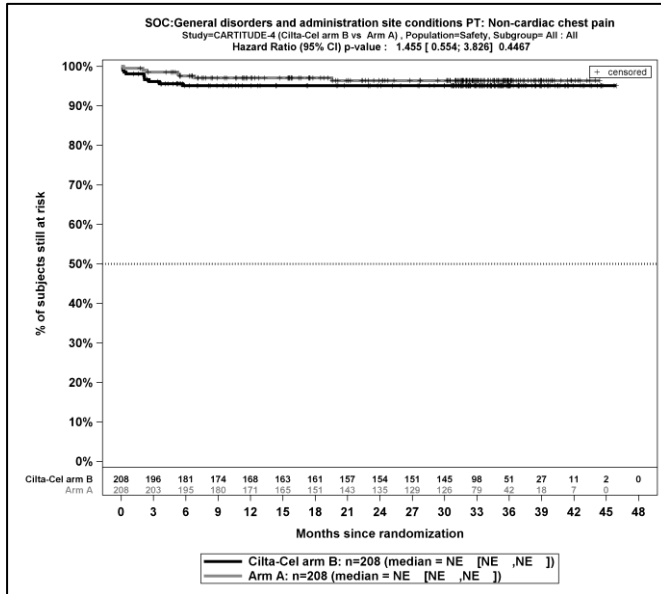
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Ödem peripher*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



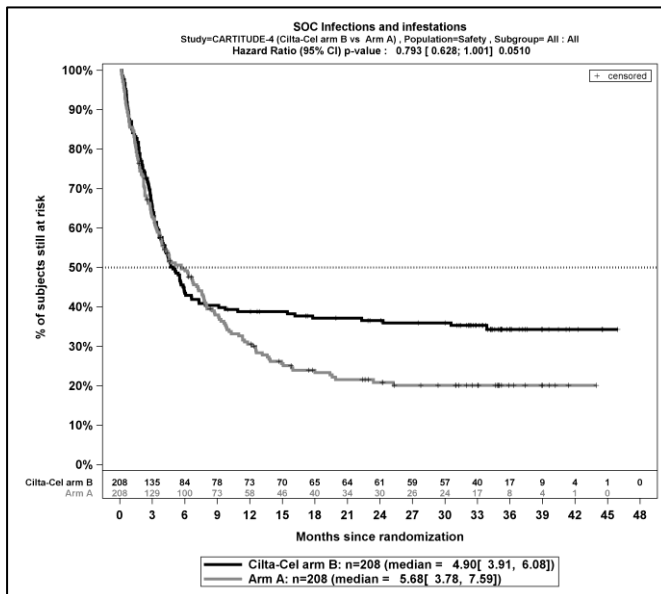
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Fieber, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



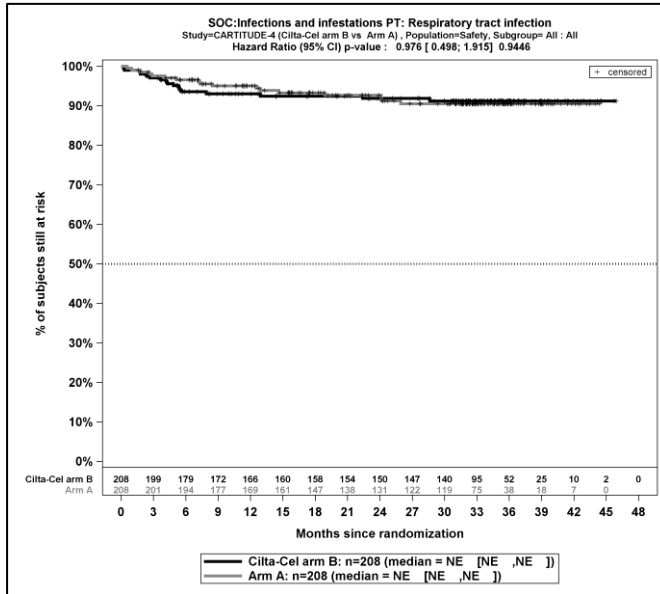
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Schüttelfrost, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



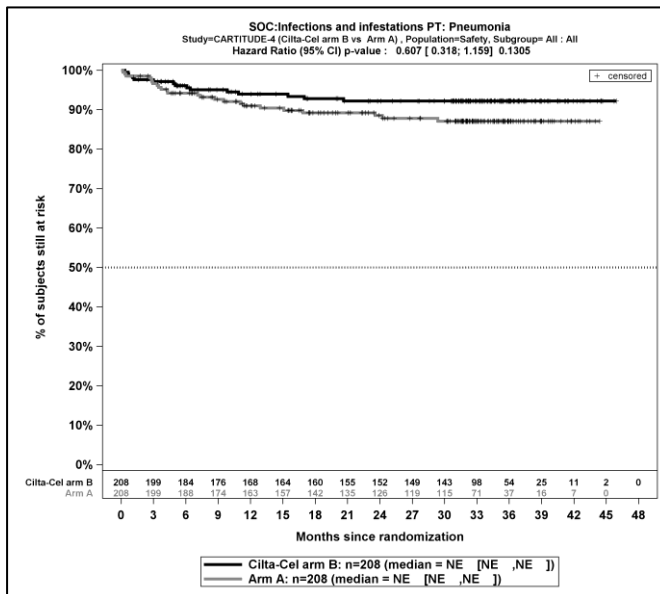
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



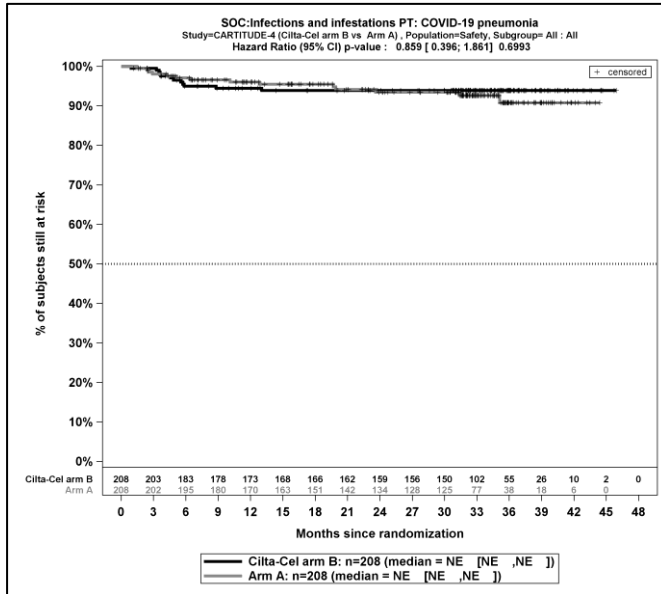
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



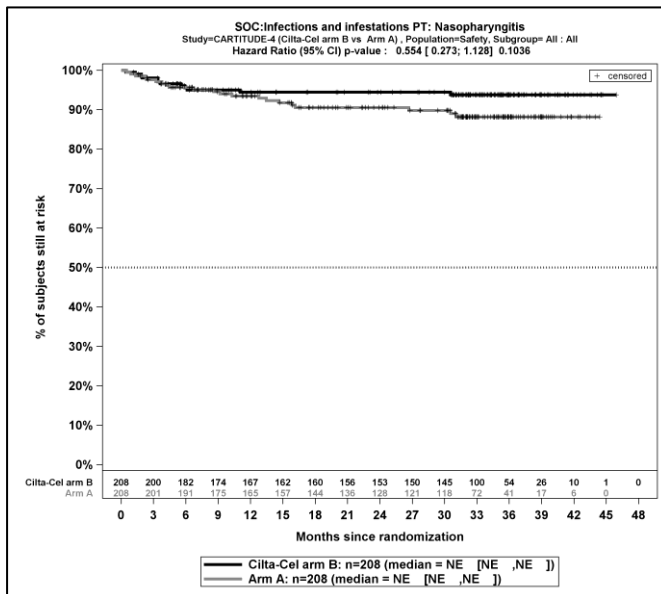
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Atemwegsinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



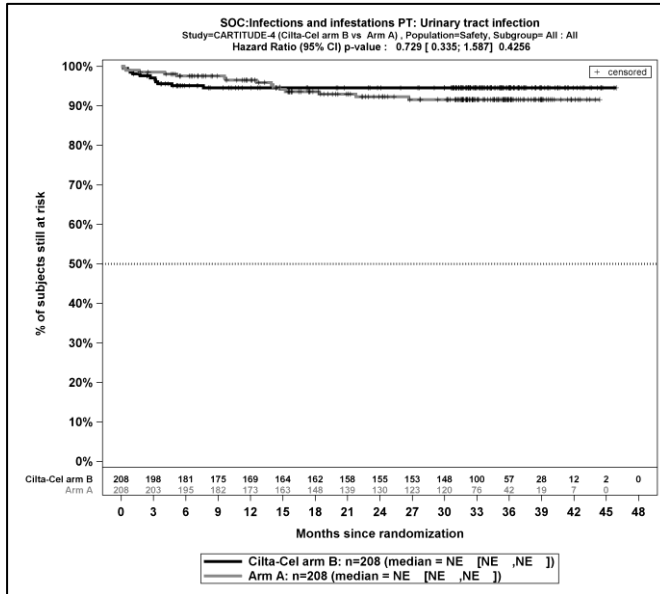
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Pneumonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



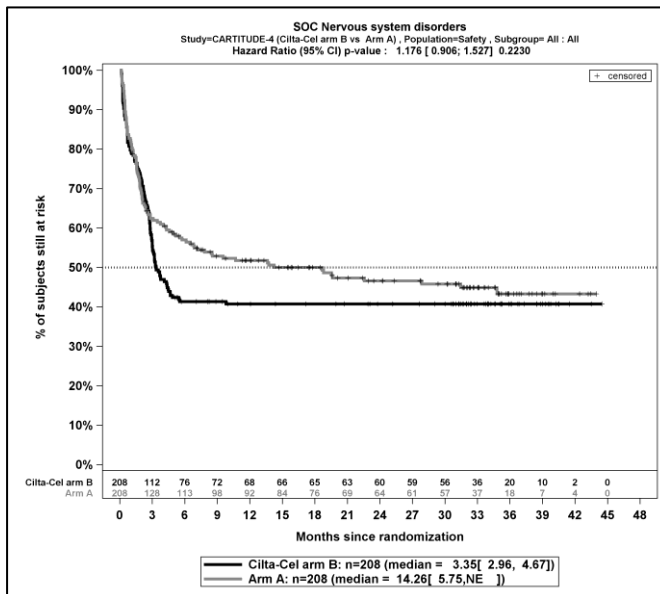
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT COVID-19 Lungenentzündung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



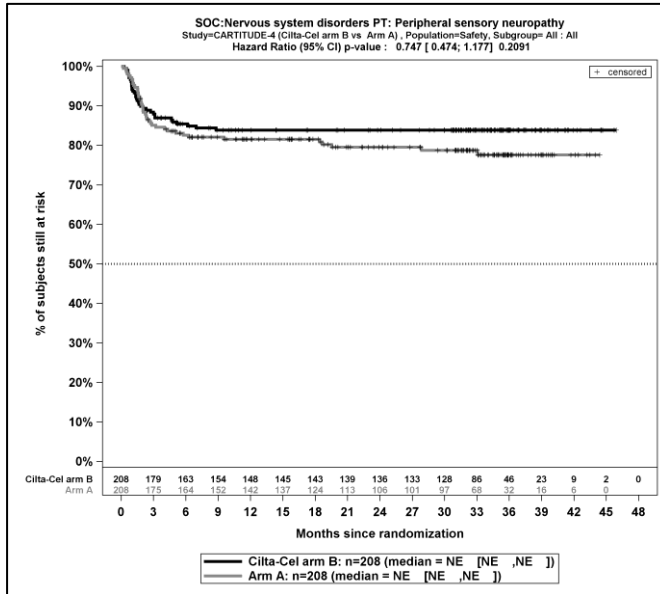
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Nasopharyngitis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



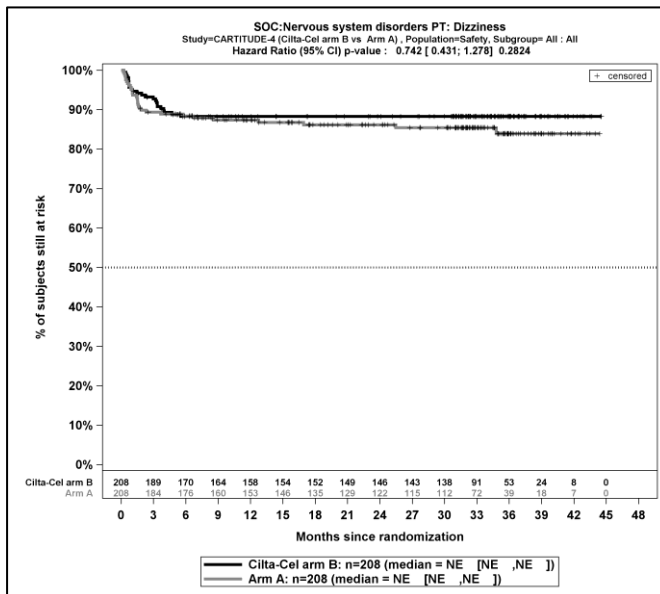
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



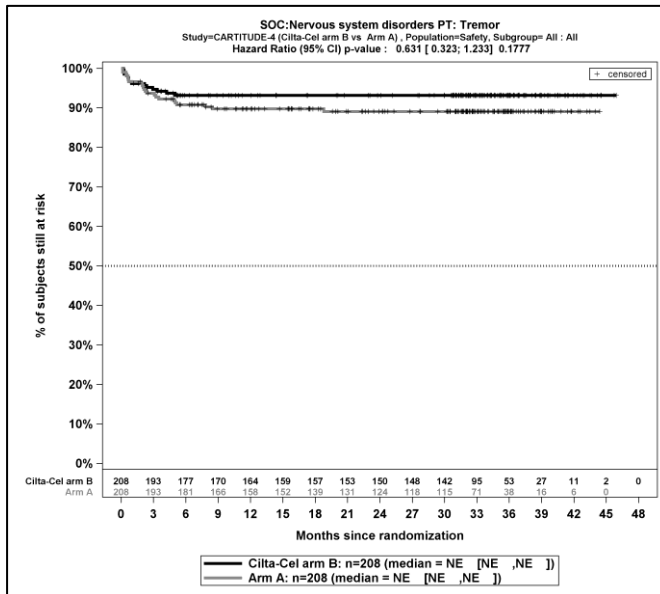
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



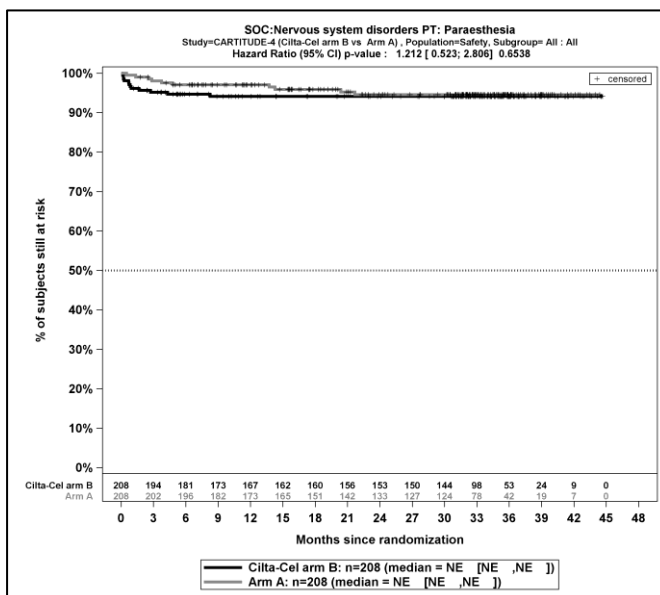
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Periphere sensorische Neuropathie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



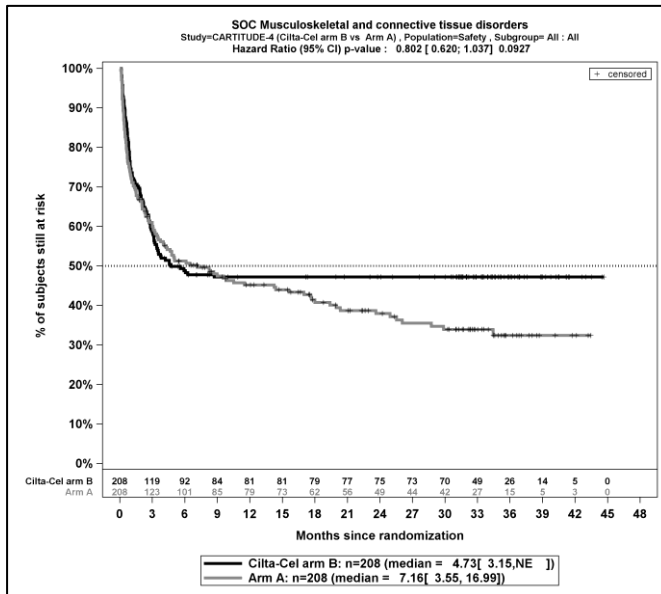
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Schwindelgefühl*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



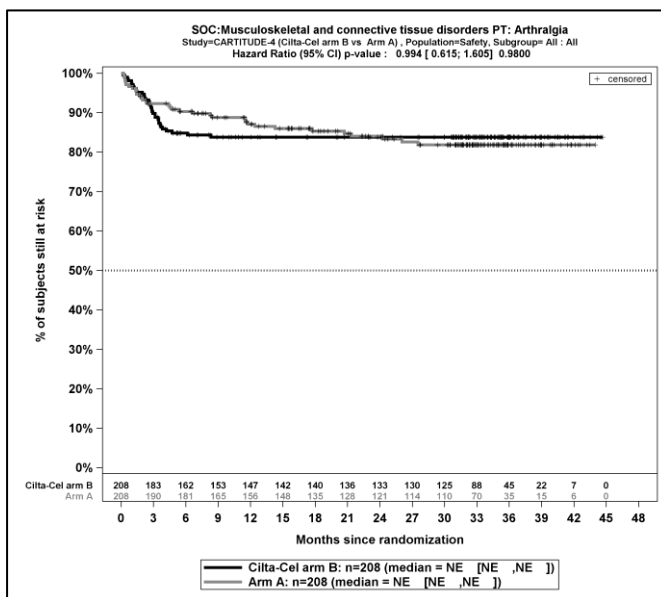
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Tremor, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



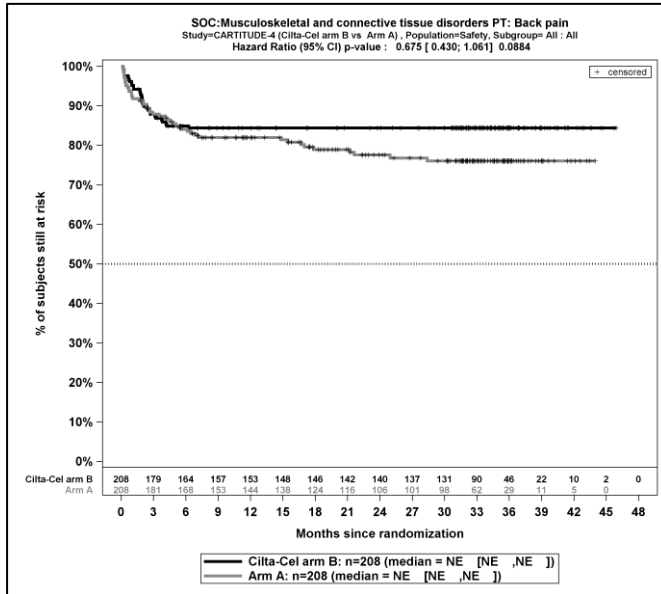
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Parästhesie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



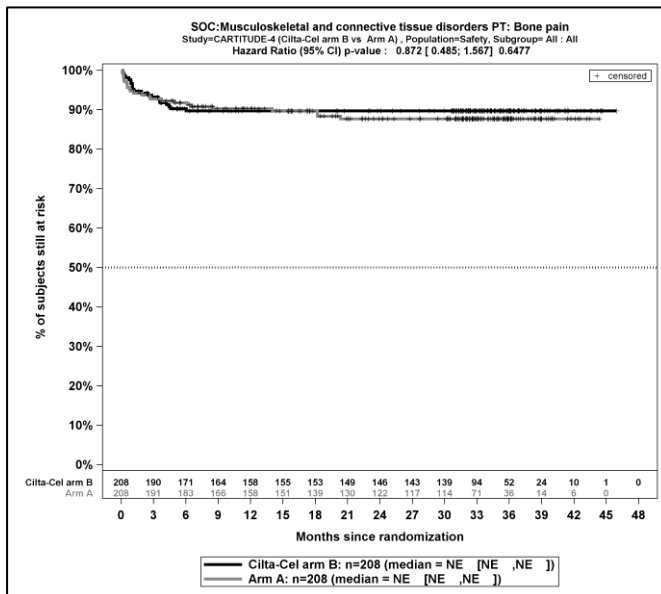
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



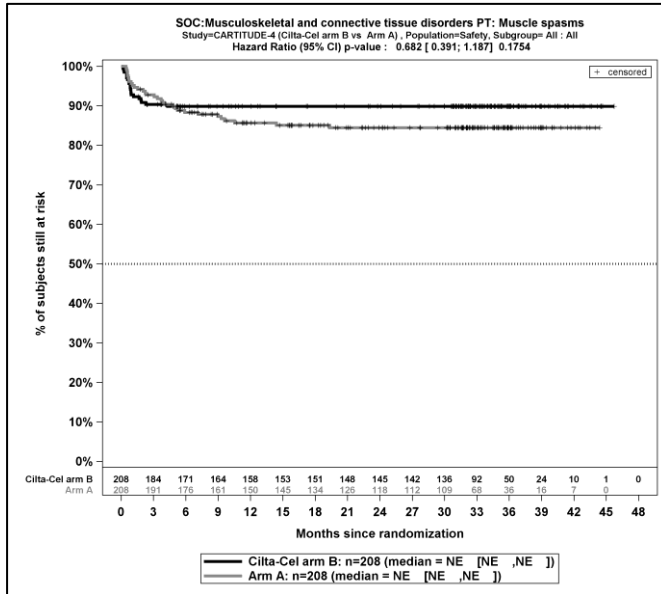
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Arthralgie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



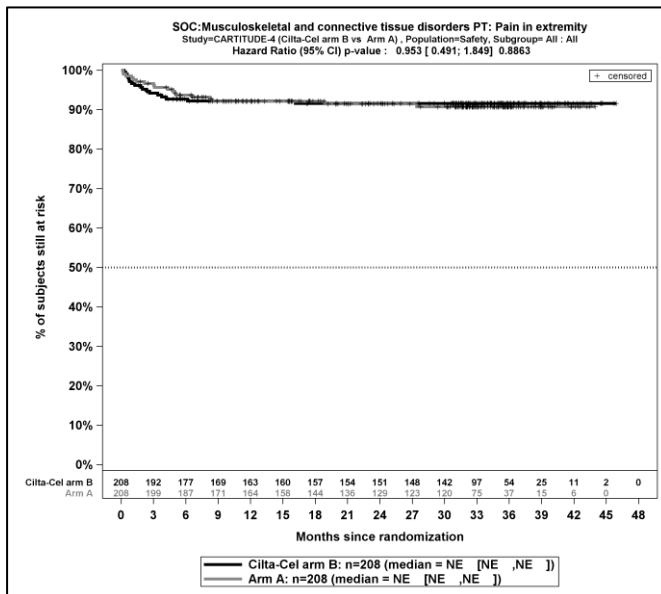
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Rückenschmerzen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



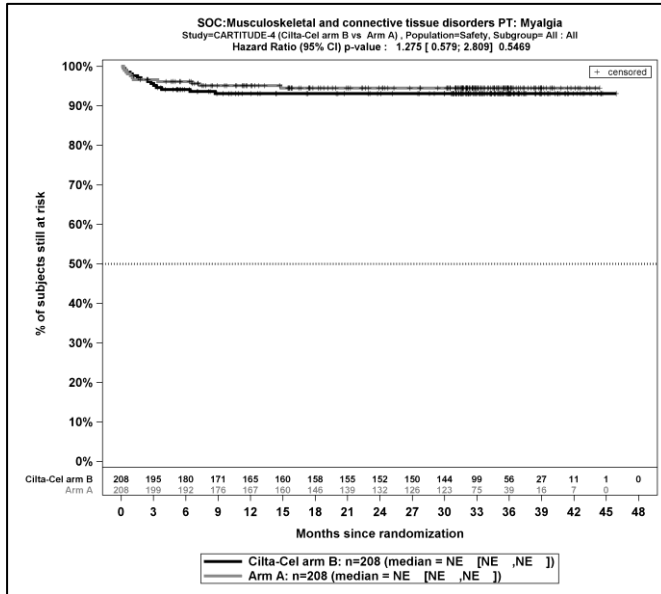
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Knochenschmerzen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



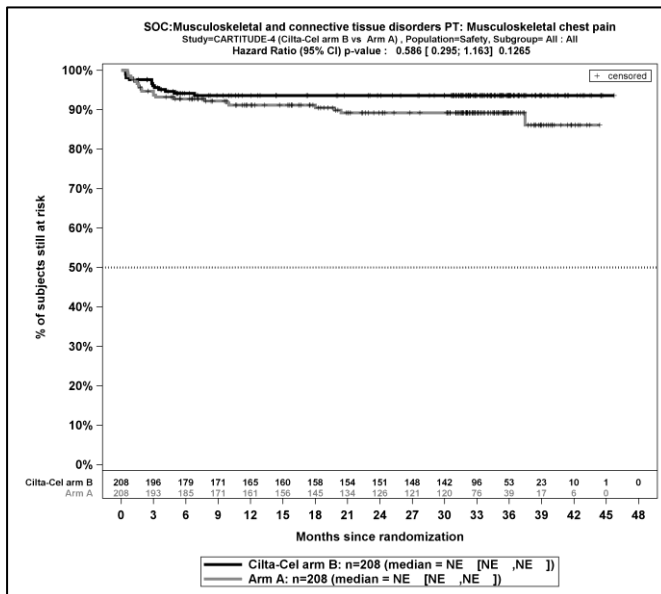
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Muskelspasmen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



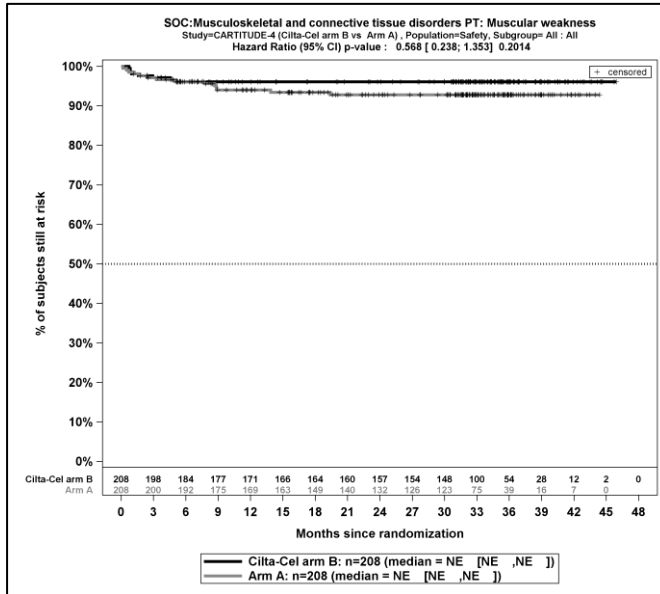
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Schmerz in einer Extremität*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



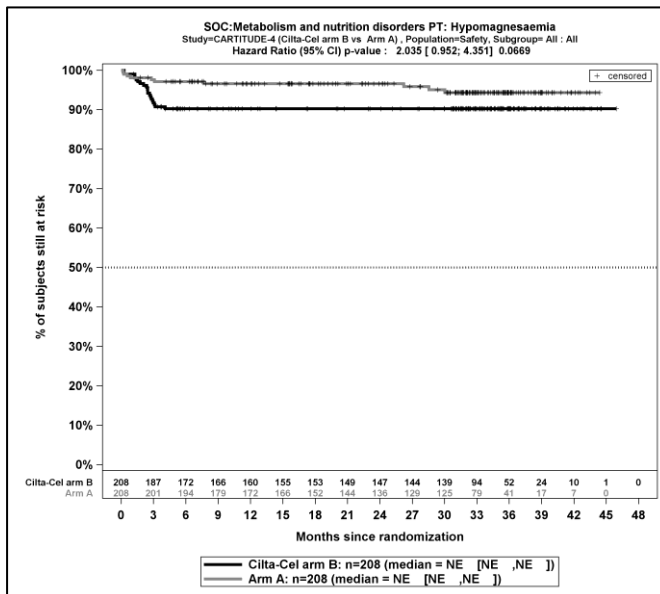
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Myalgie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



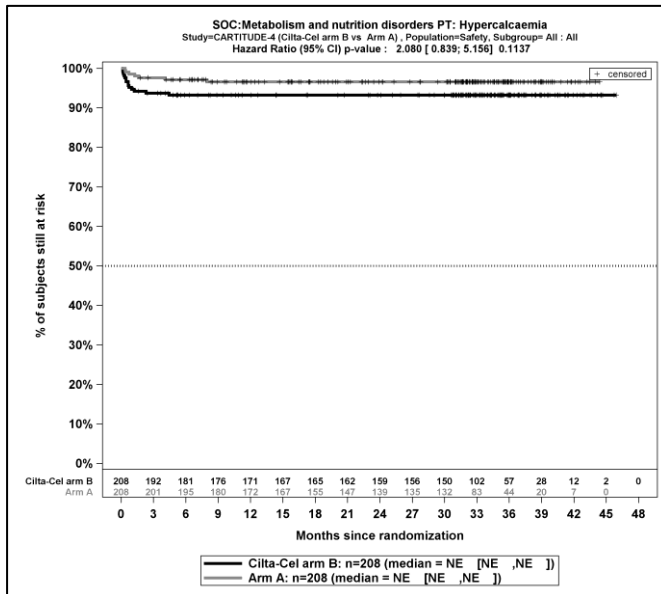
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



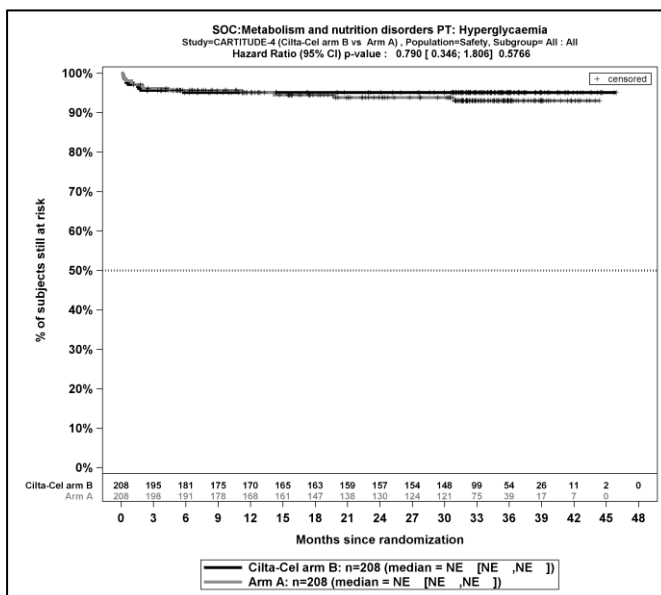
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Muskuläre Schwäche*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



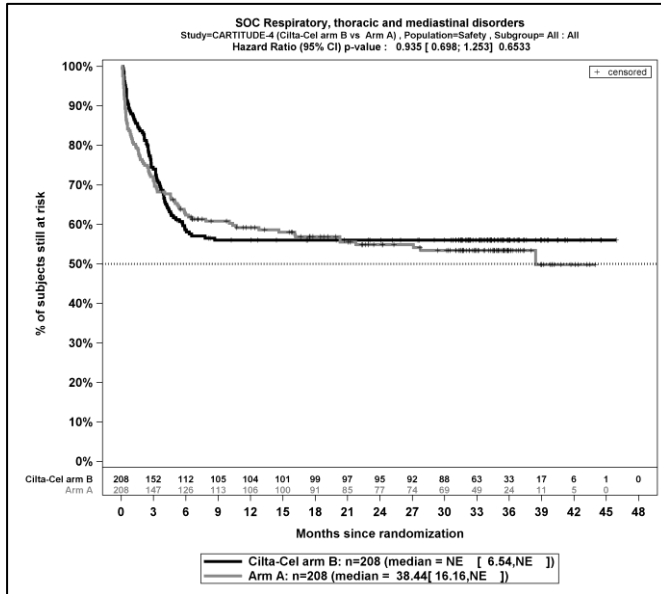
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Hypomagnesiämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



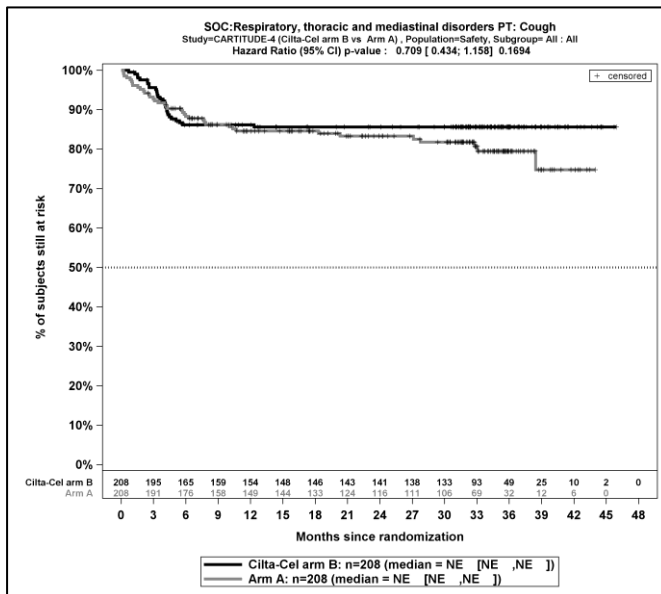
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Hyperkalzämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



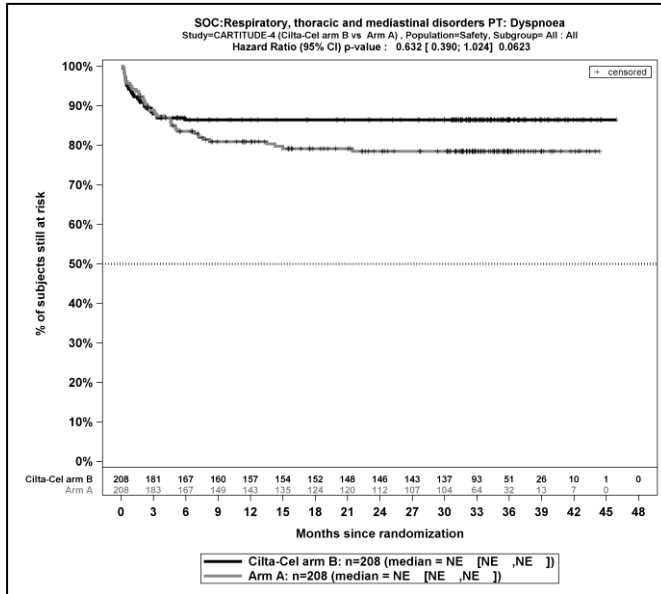
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Hyperglykämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



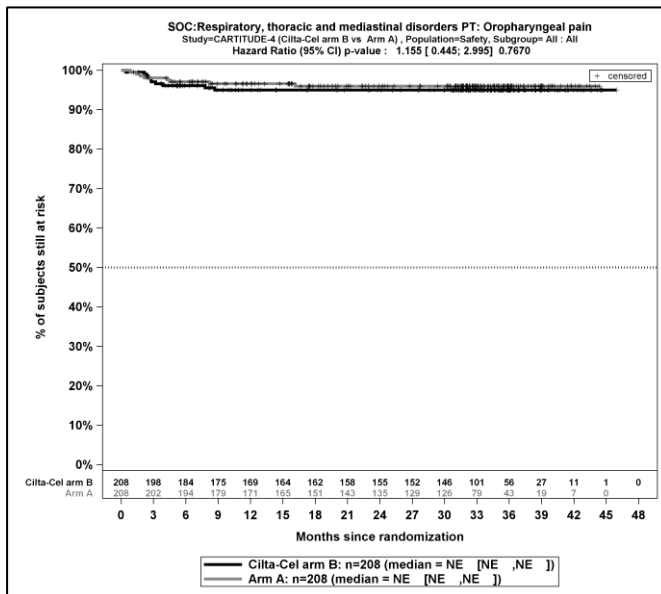
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



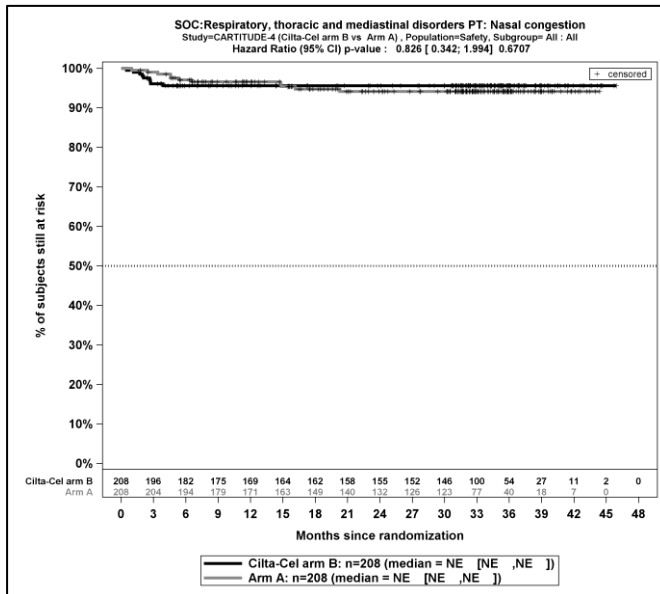
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Husten, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



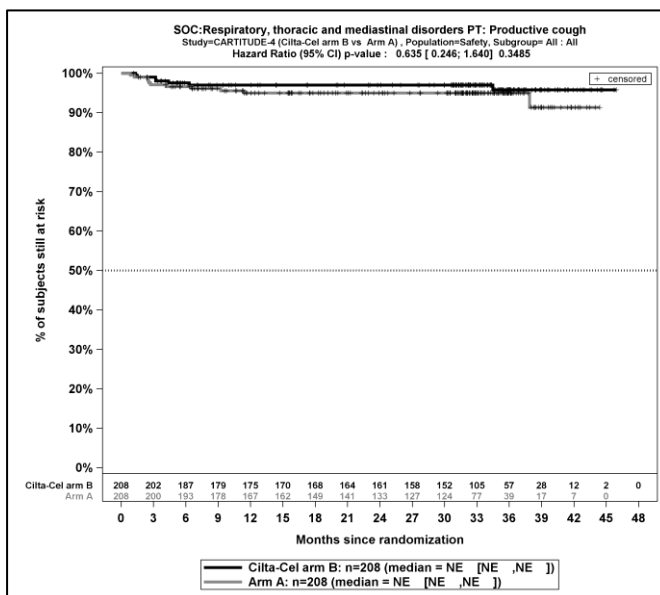
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Dyspnoe*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



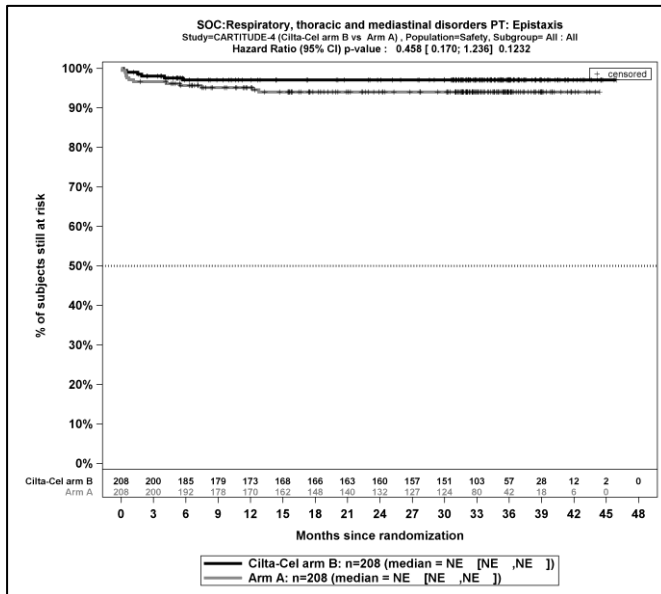
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Schmerzen im Oropharynx*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



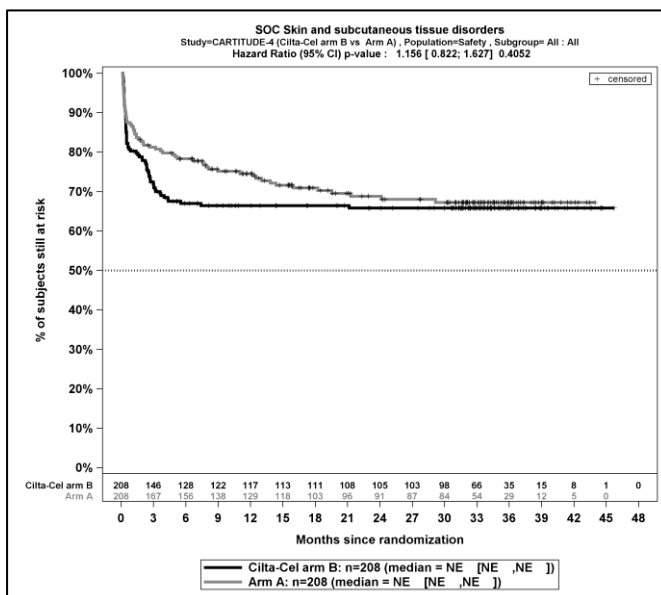
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Nasenverstopfung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



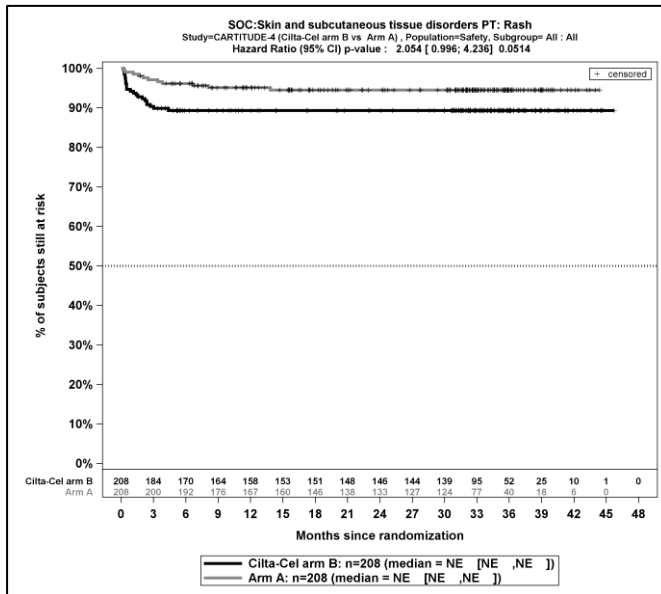
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Husten mit Auswurf*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



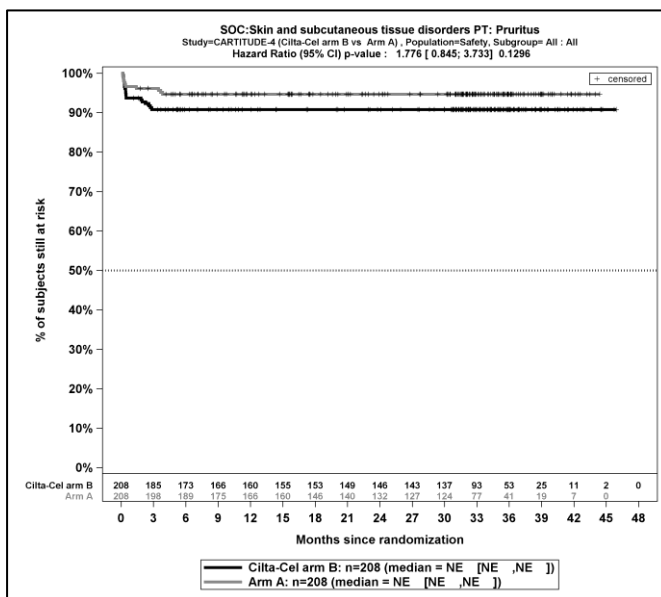
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Epistaxis*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



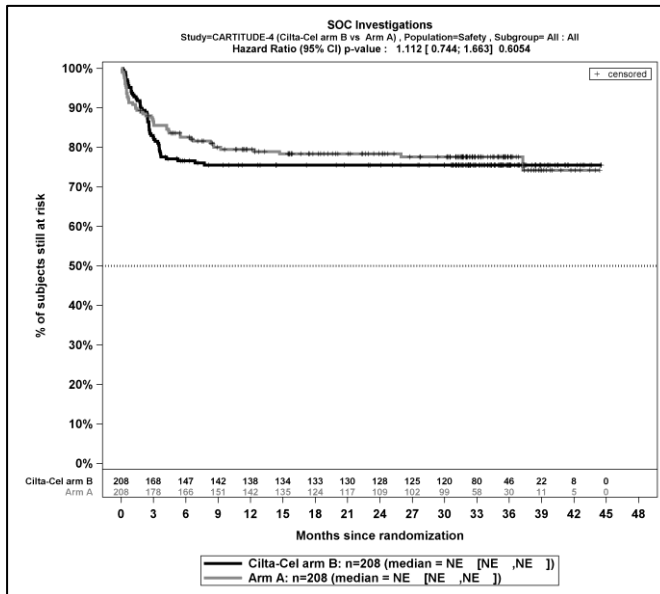
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



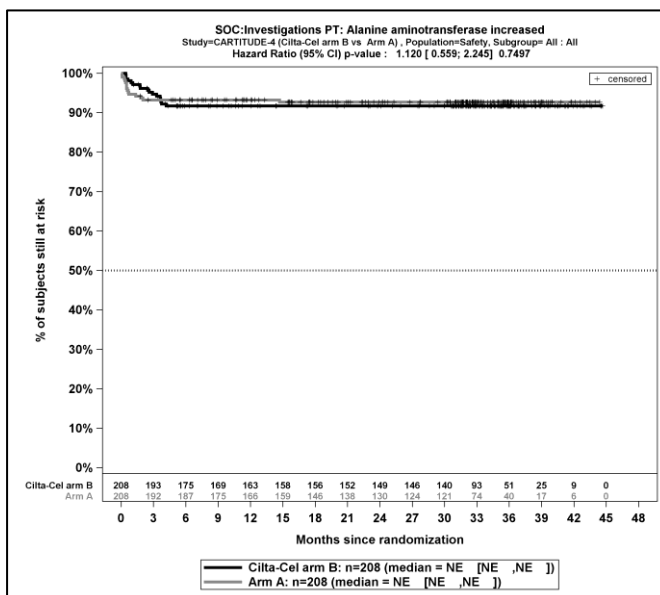
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Ausschlag, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



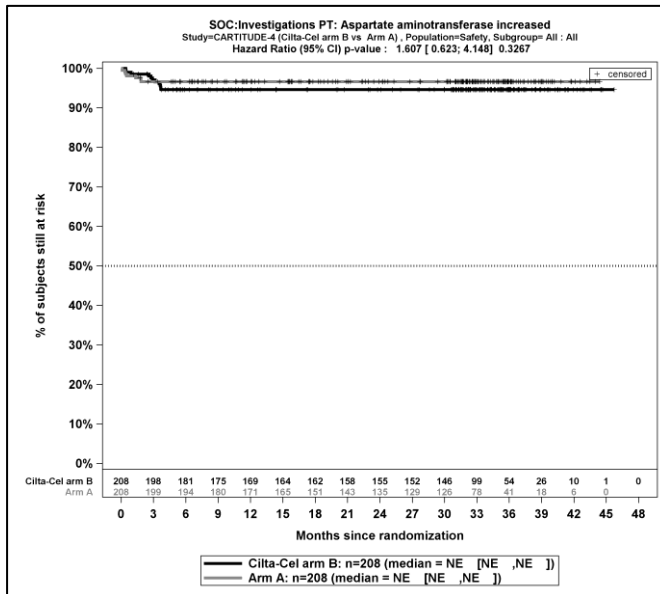
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Pruritus, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



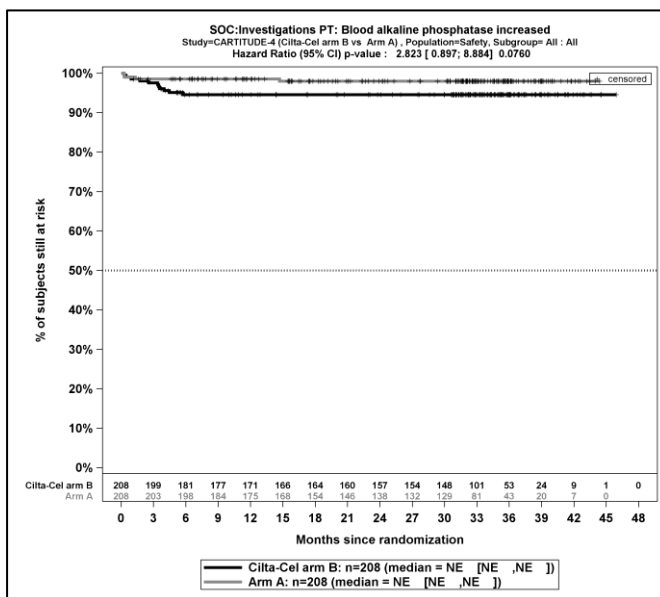
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – SOC Untersuchungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



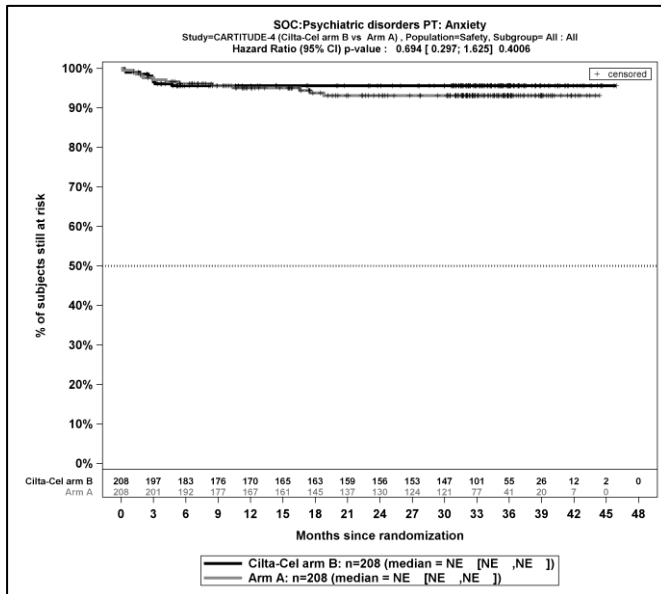
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



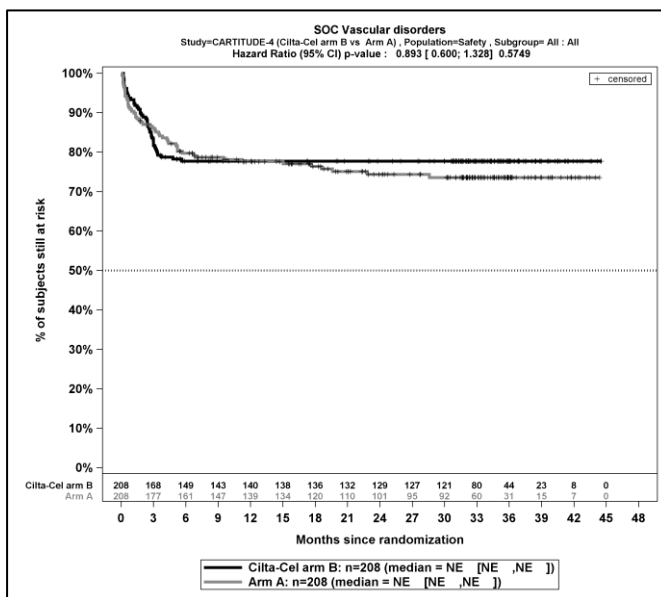
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



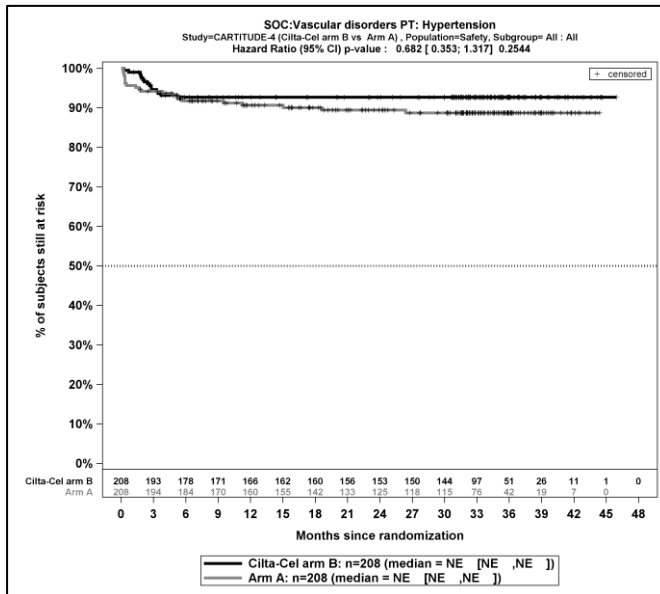
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



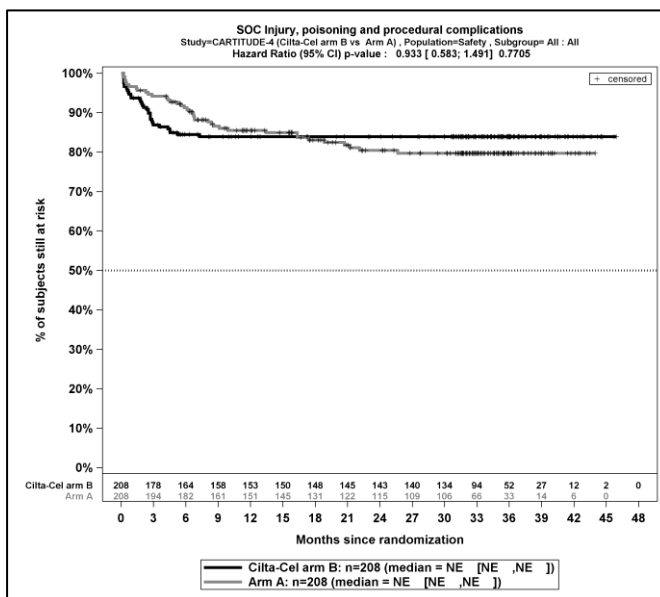
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Angst*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



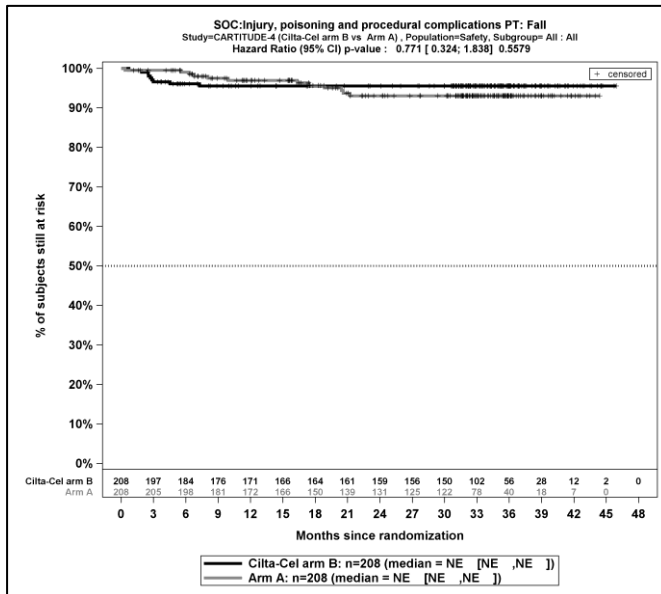
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – SOC Gefäßerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



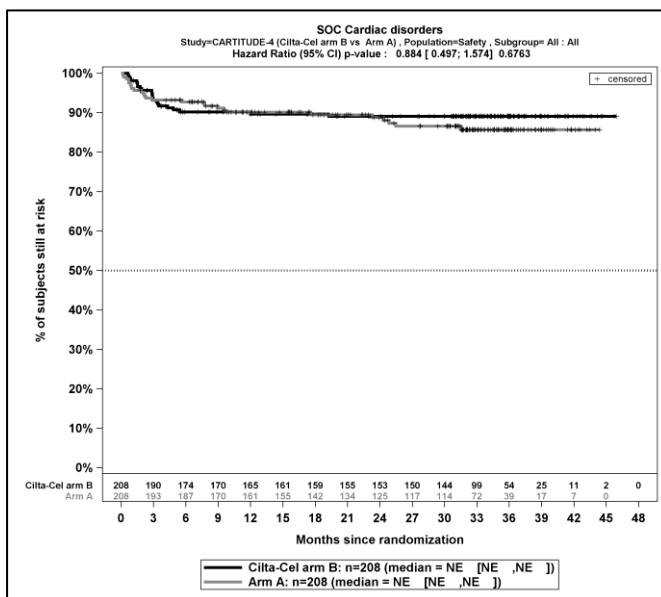
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Hypertonie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



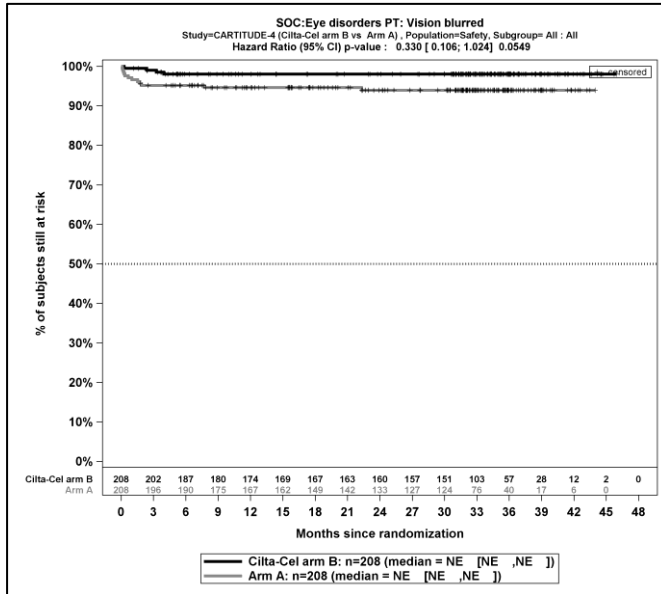
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



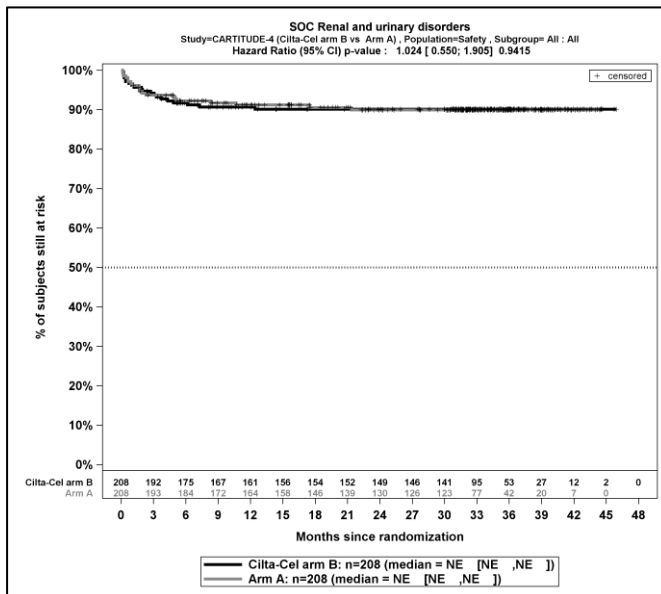
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – PT Sturz*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



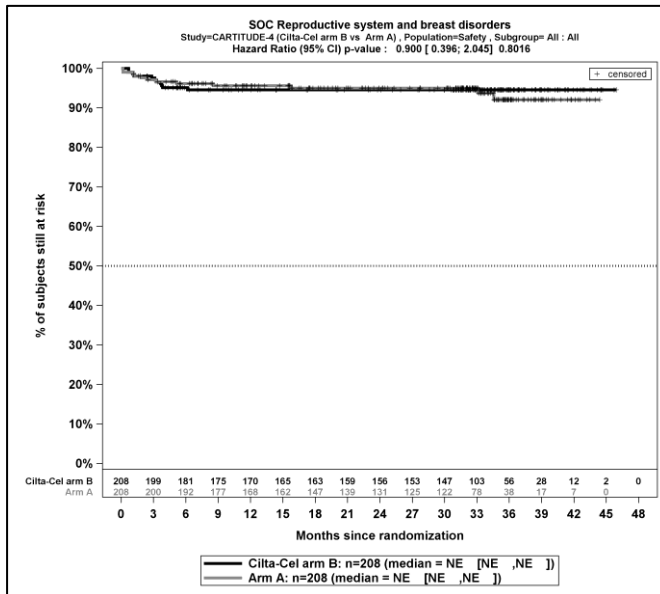
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



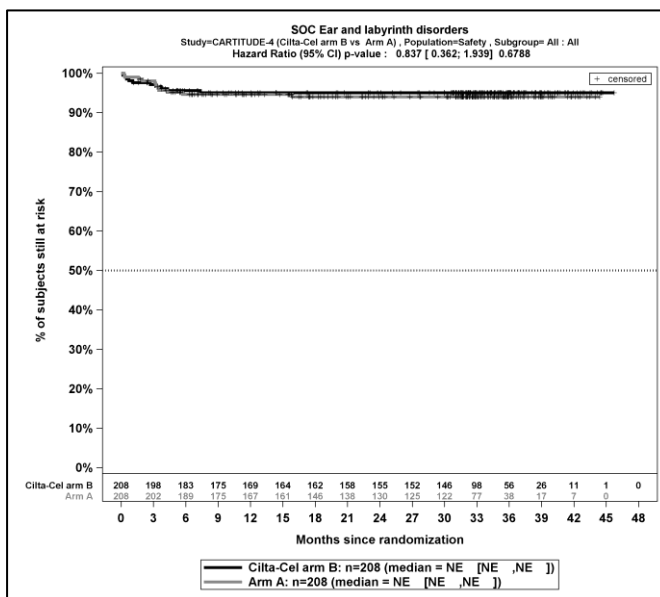
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – PT Sehen verschwommen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

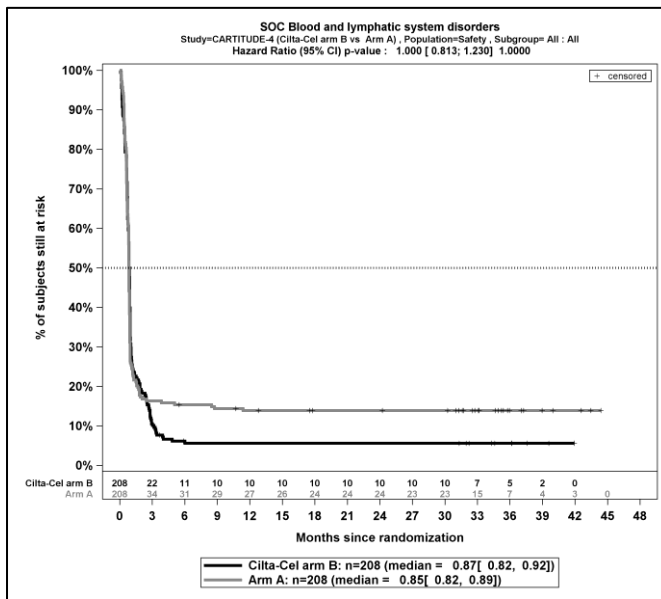


Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

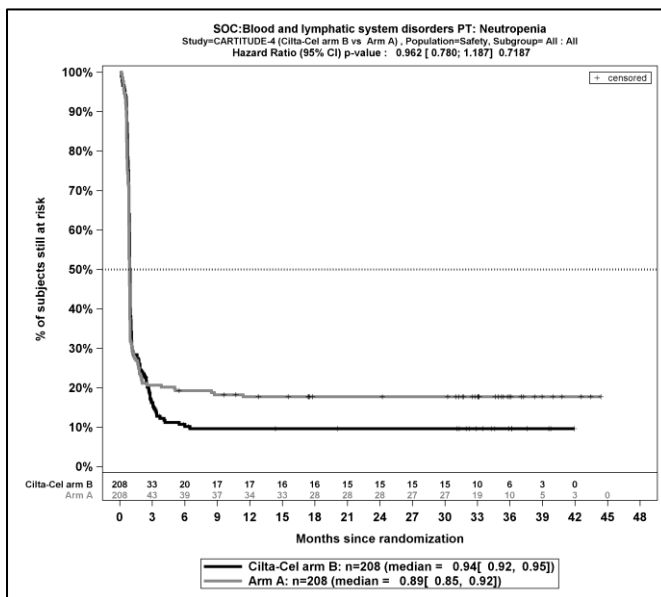


Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

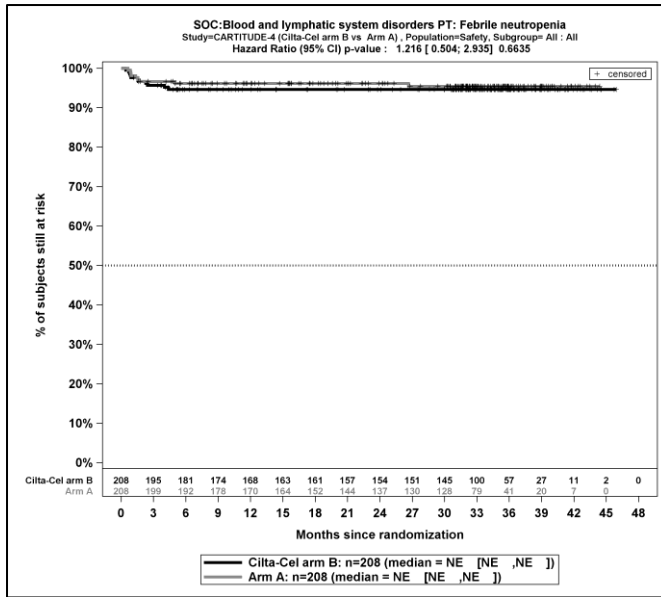
Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)



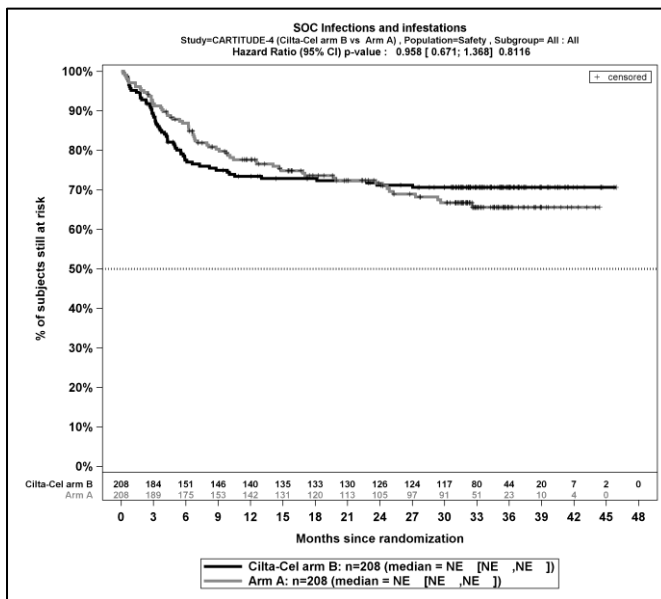
Kaplan-Meier-Kurven für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



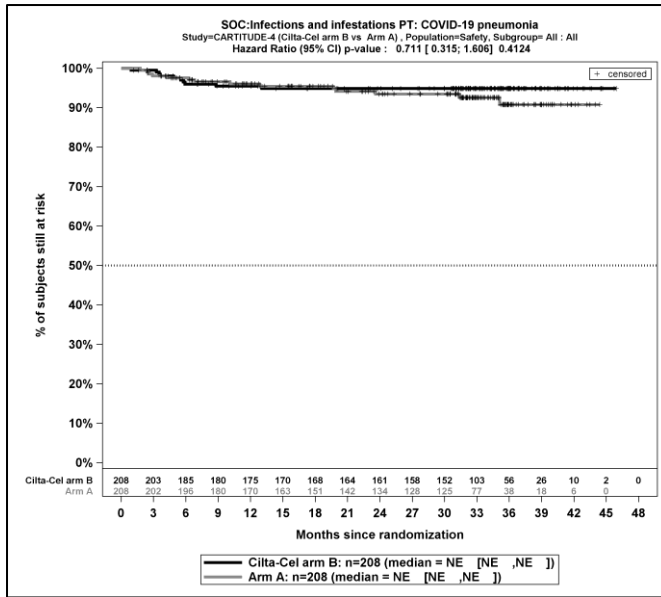
Kaplan-Meier-Kurven für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Neutropenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



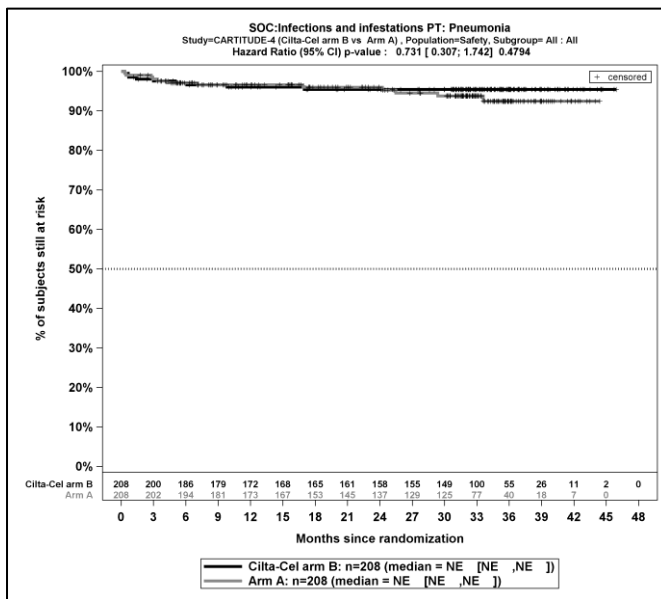
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Febrile Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



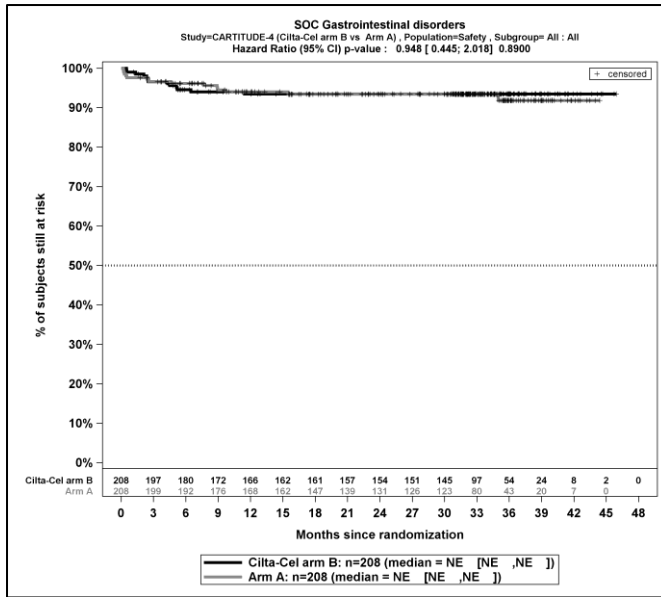
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



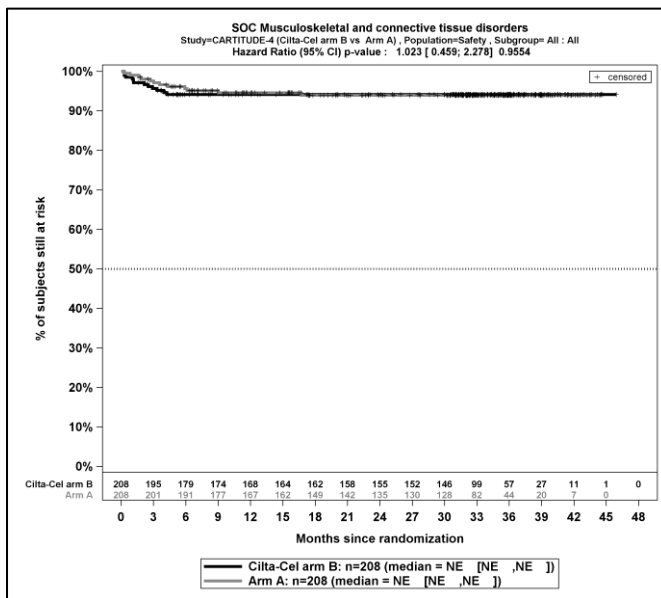
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT COVID-19 Lungenentzündung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



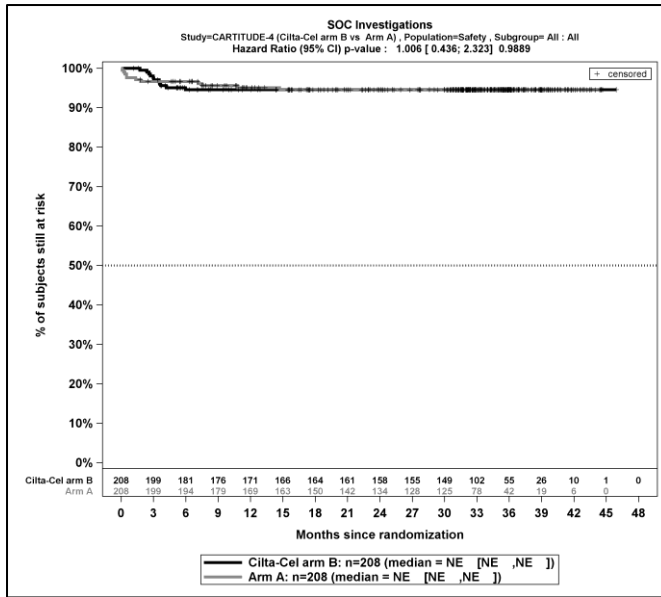
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Pneumonie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



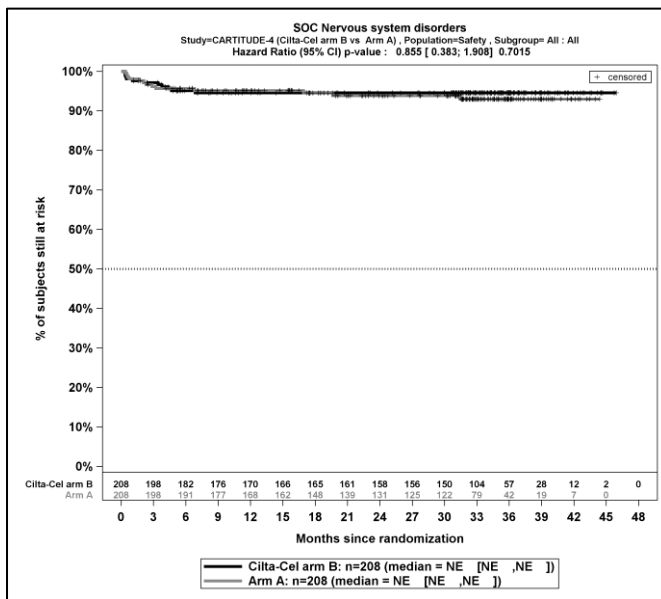
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



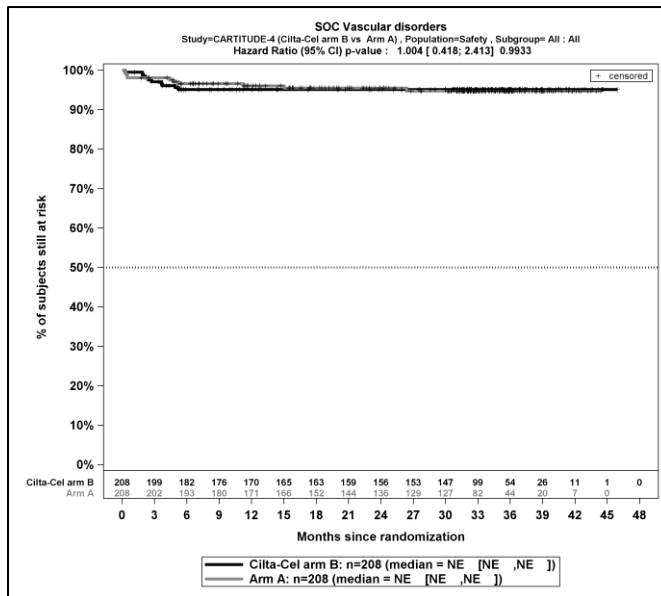
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



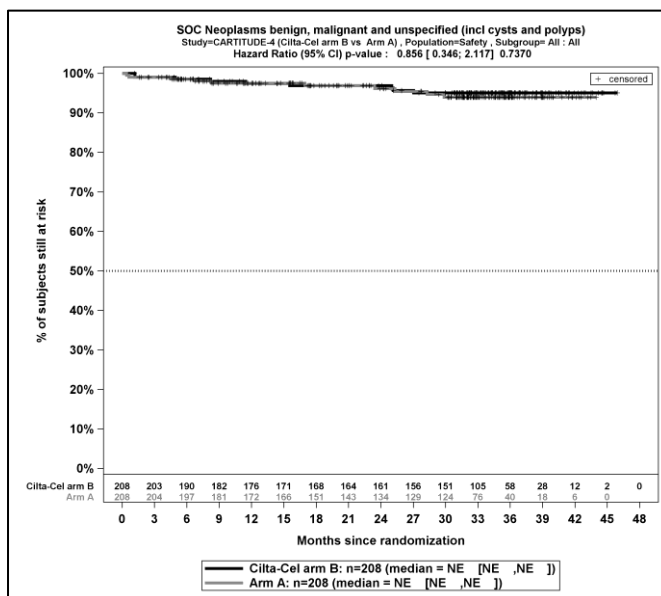
Kaplan-Meier-Kurven für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Untersuchungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



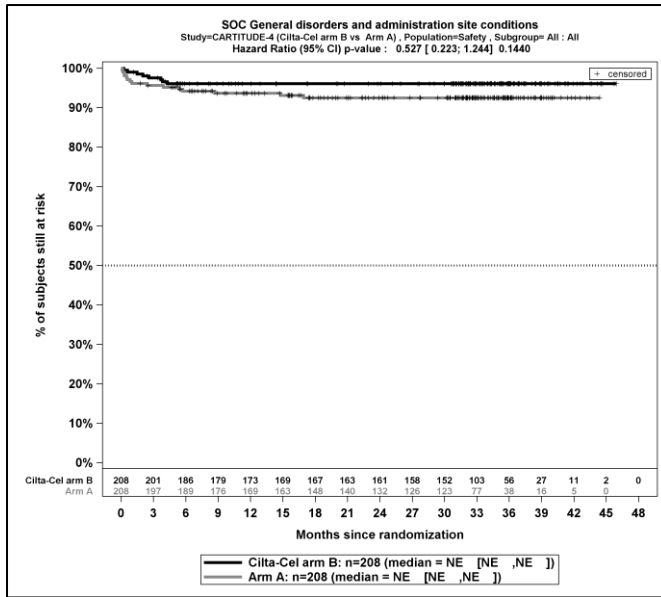
Kaplan-Meier-Kurven für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



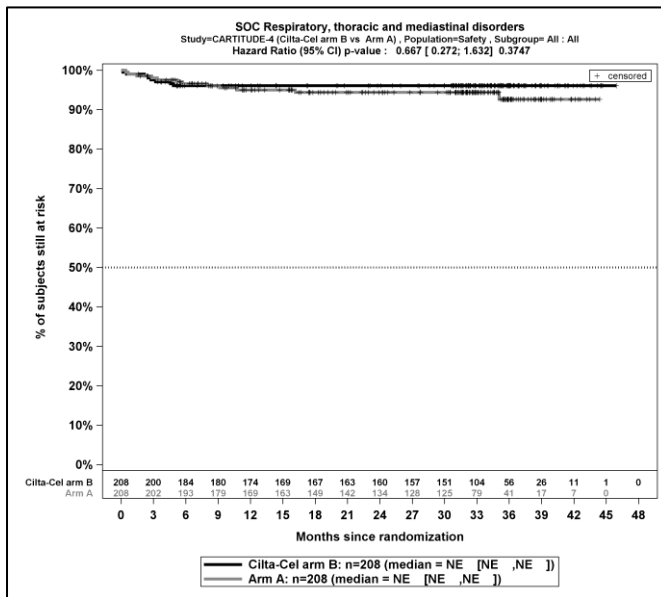
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Gefäßkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

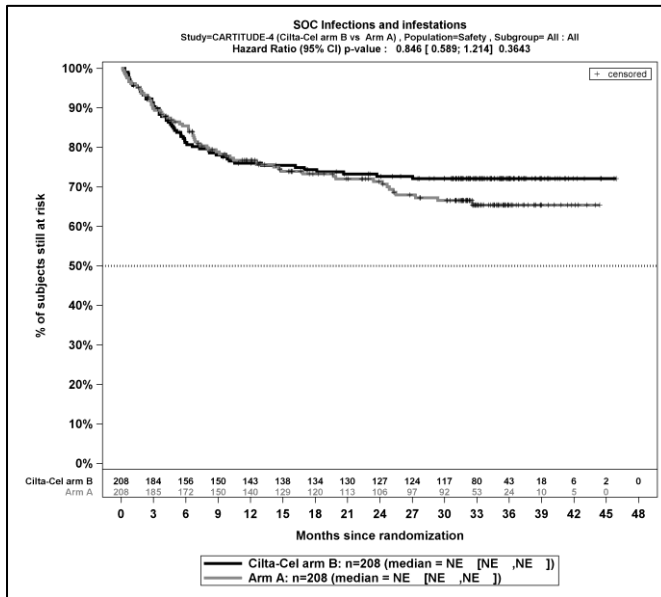


Kaplan-Meier-Kurven für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

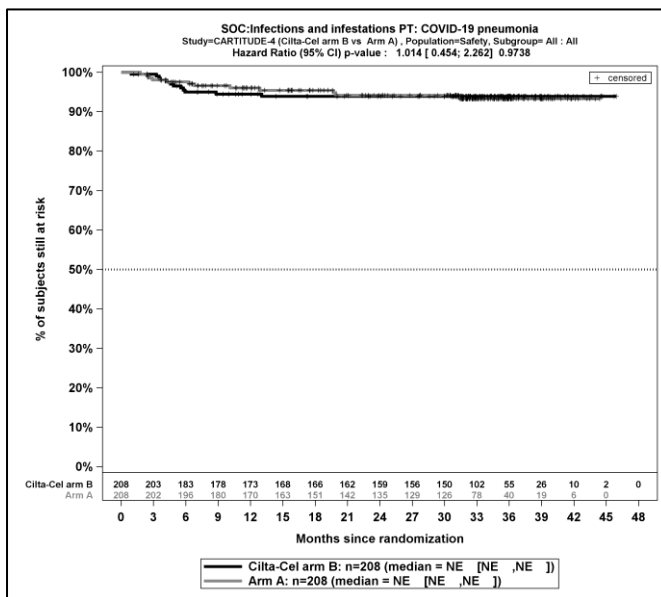


Kaplan-Meier-Kurven für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

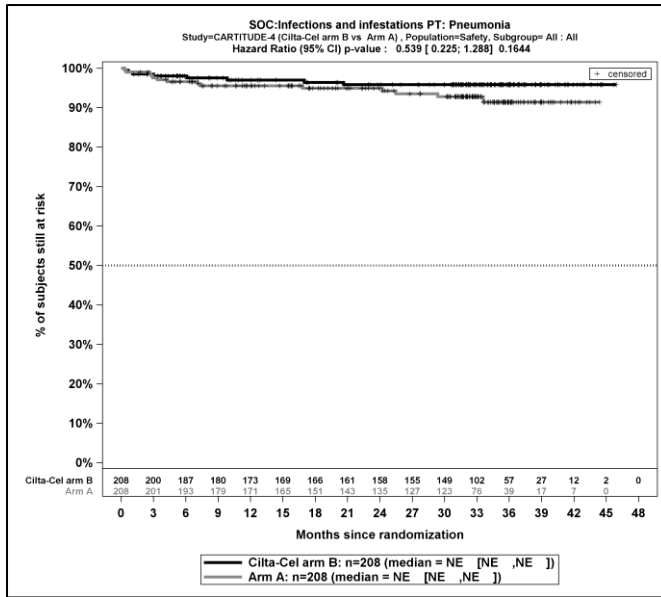
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE



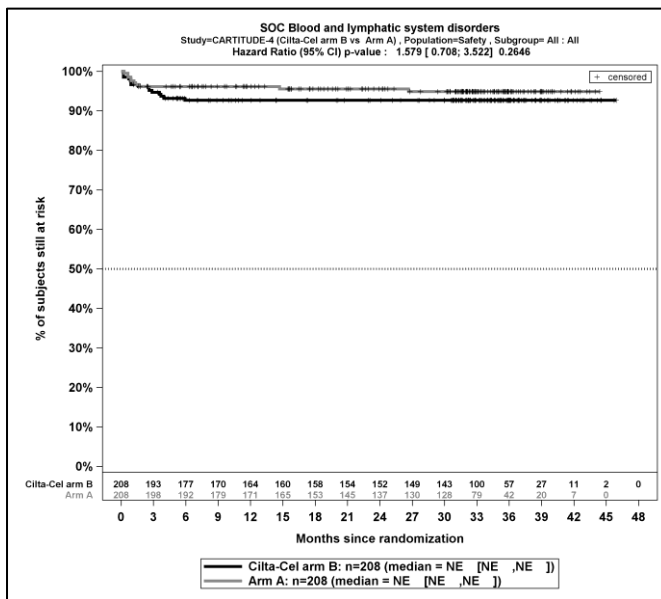
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



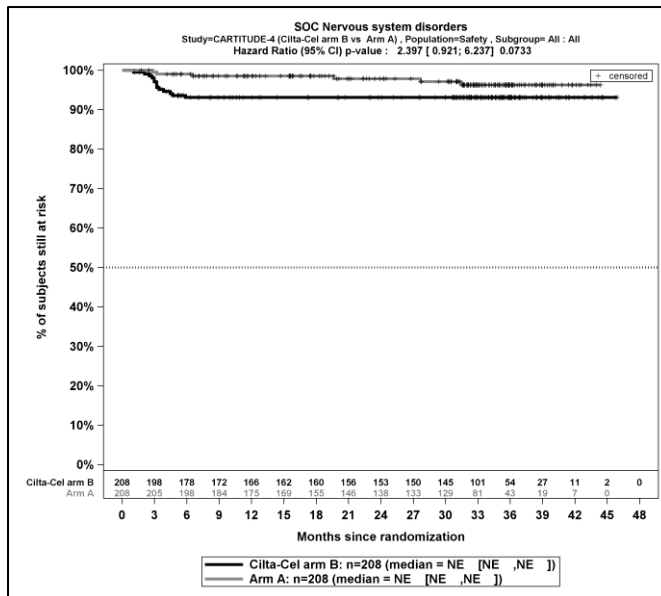
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende UE – PT COVID-19 Lungenentzündung*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende UE – PT Pneumonie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

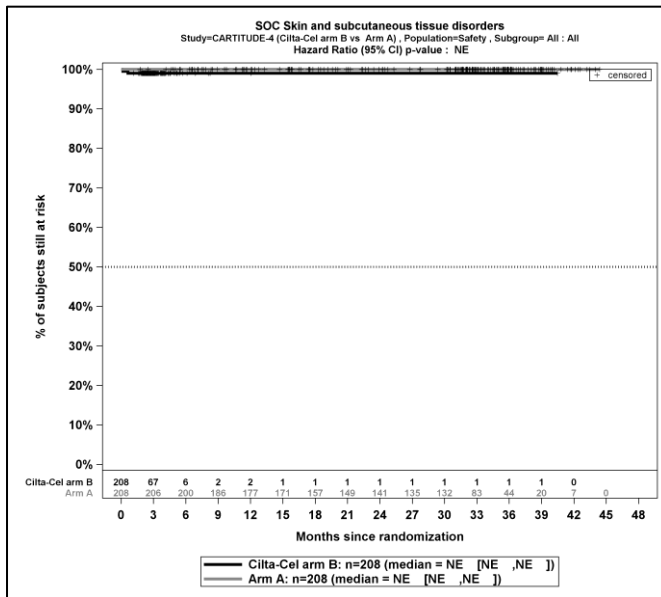


Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

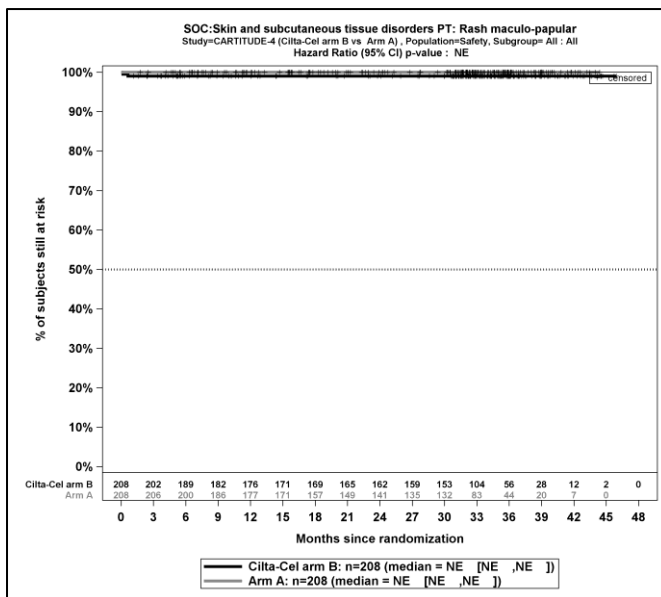


Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

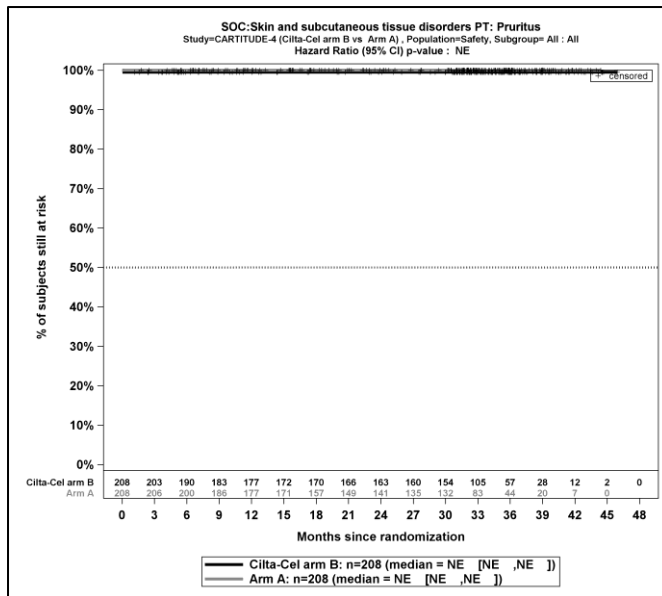
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)



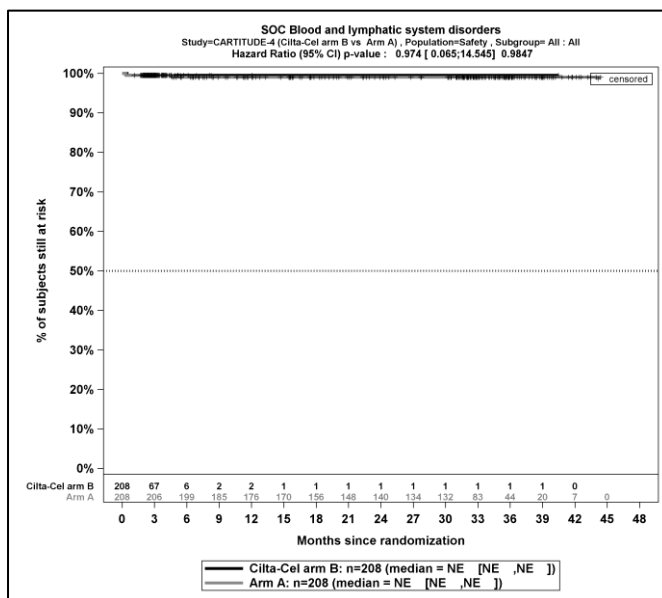
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



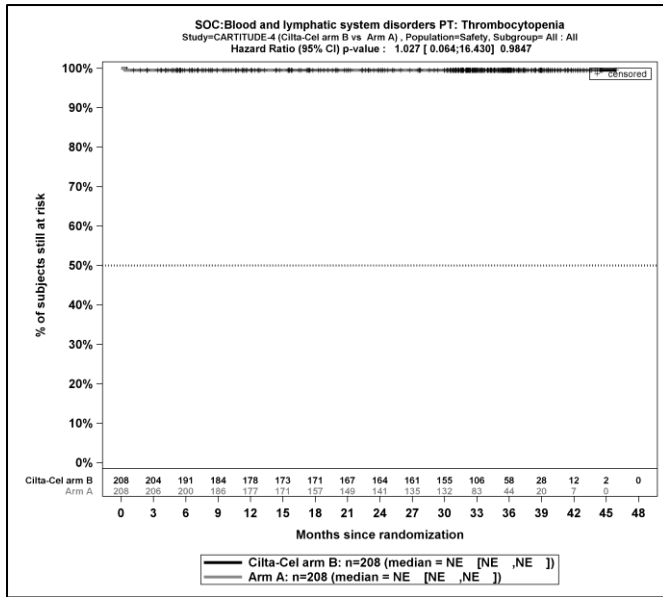
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Ausschlag makulo-papulös, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



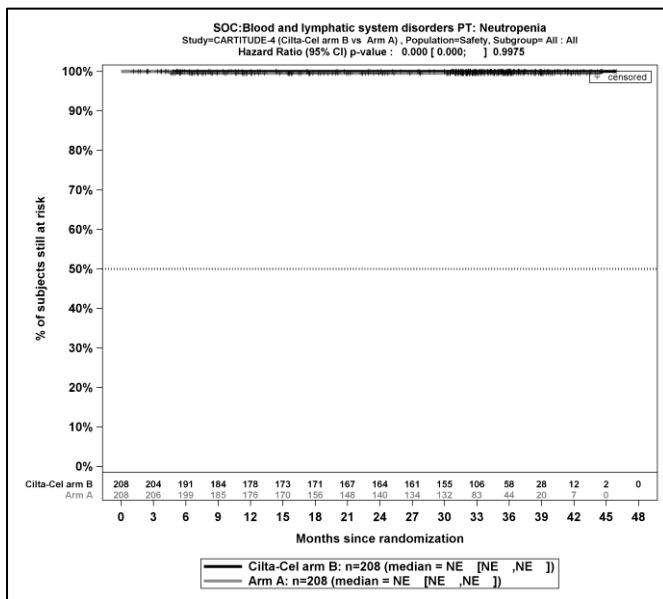
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Pruritus, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



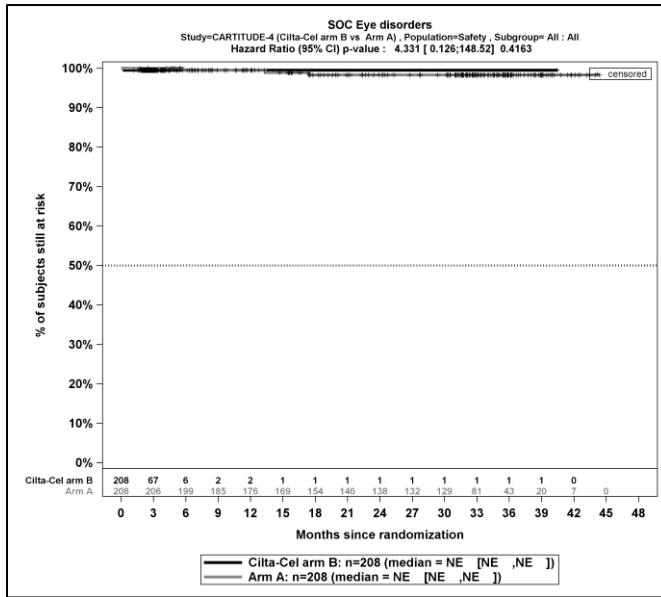
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



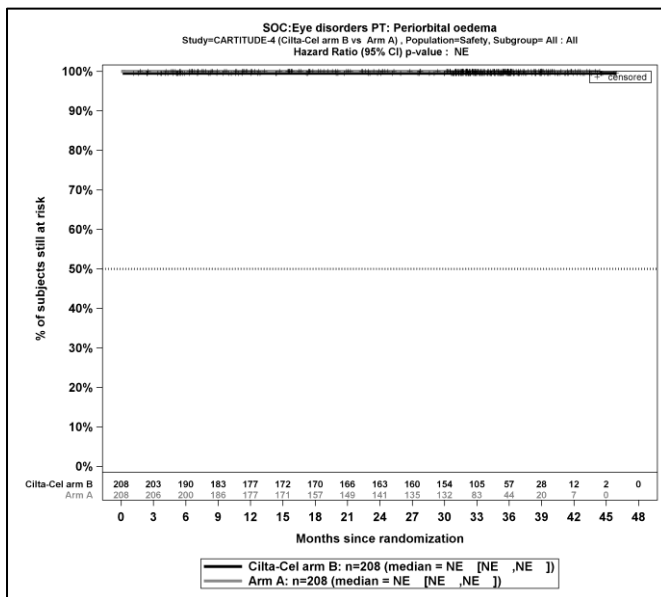
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



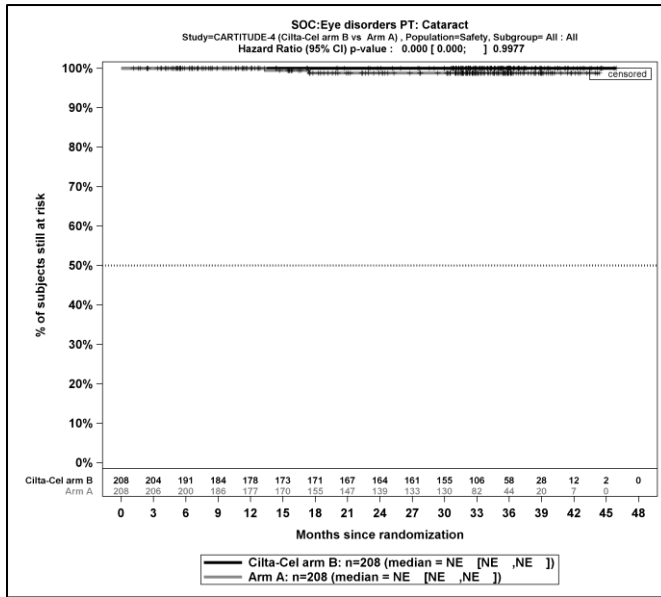
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Neutropenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



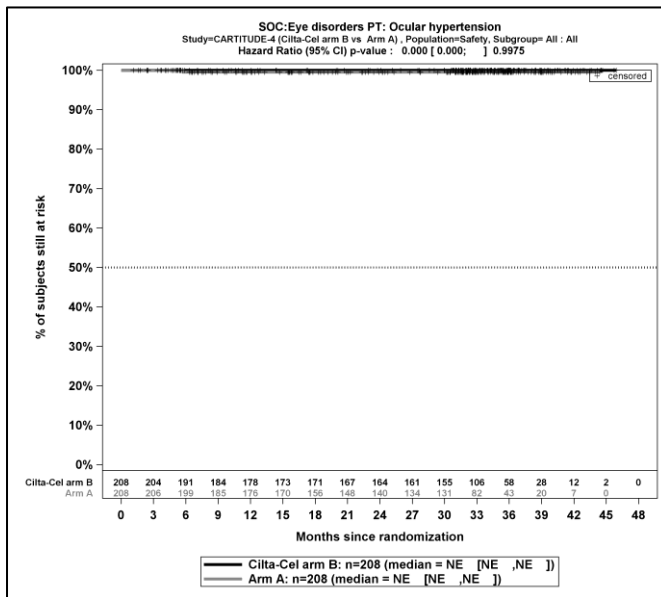
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



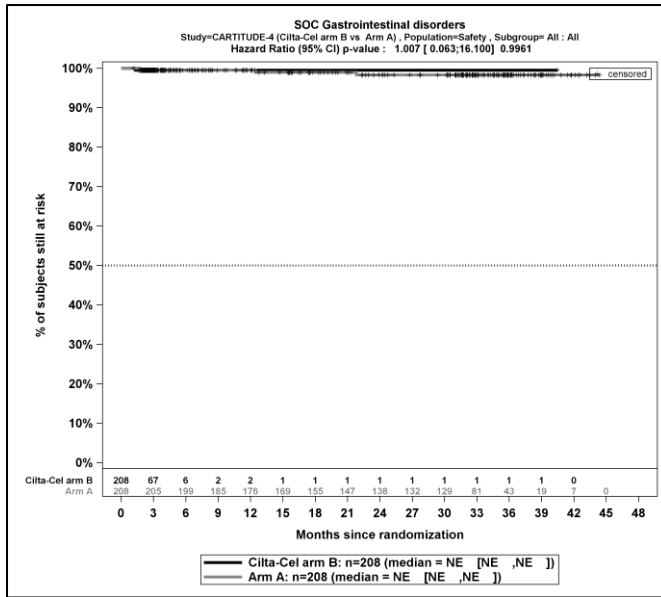
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Periorbitalödem, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



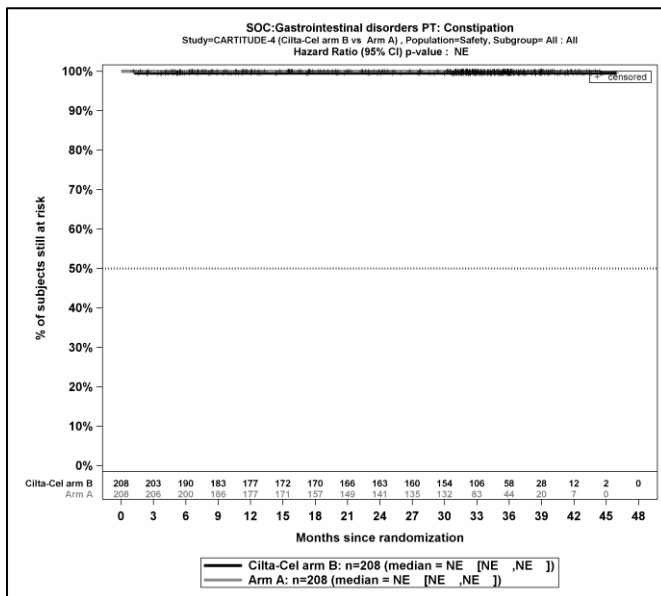
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Katarakt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



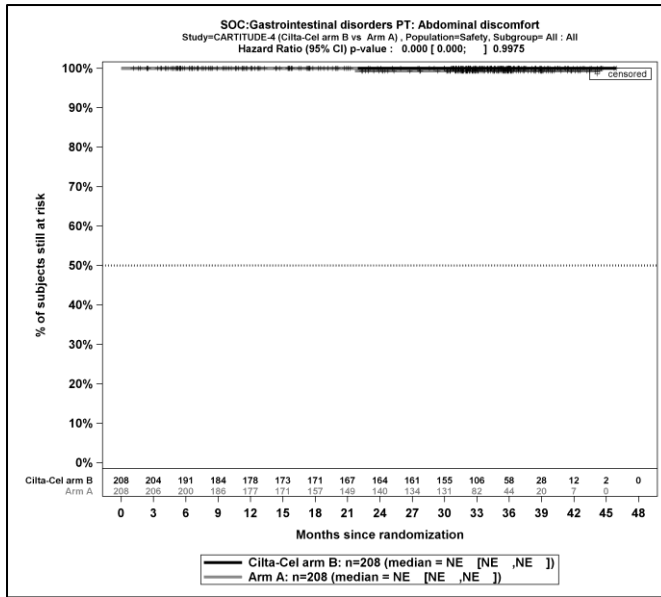
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Augeninnendruck erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



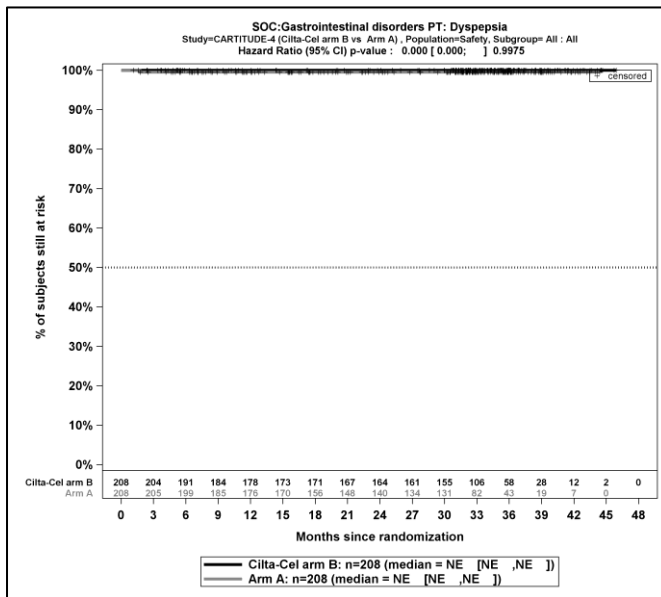
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



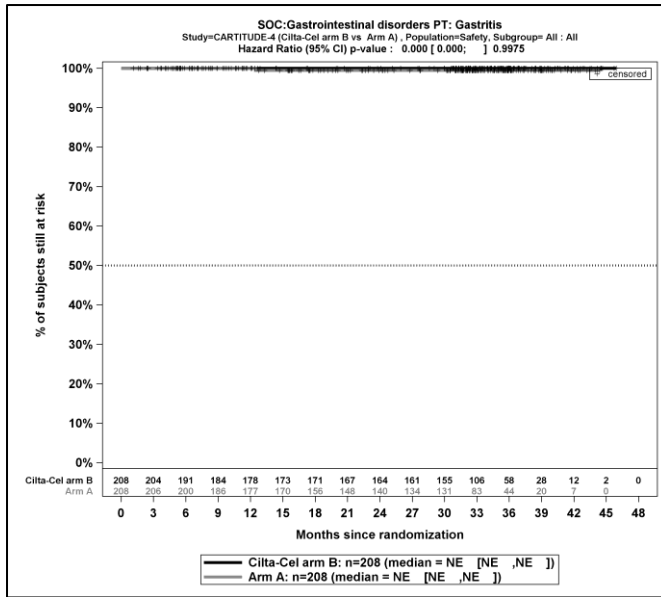
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Obstipation, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



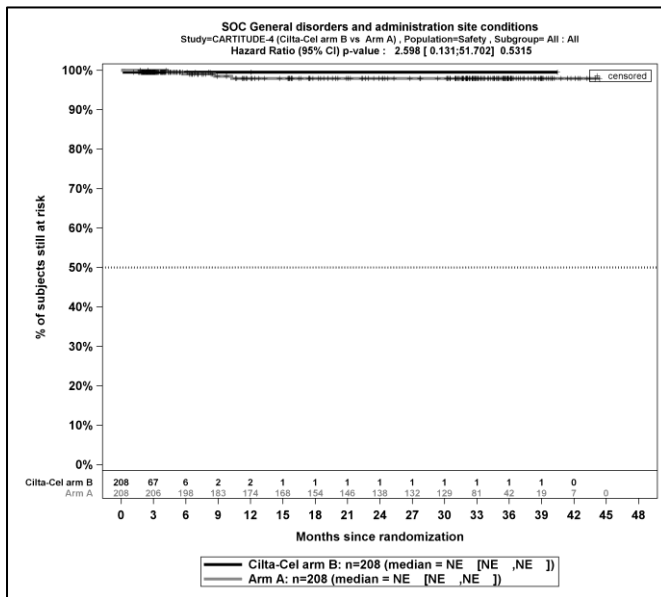
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Abdominale Beschwerden, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



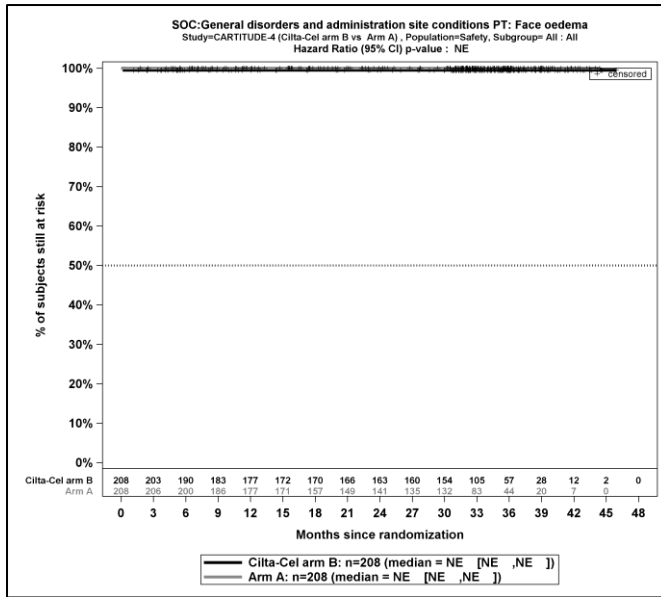
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Dyspepsie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



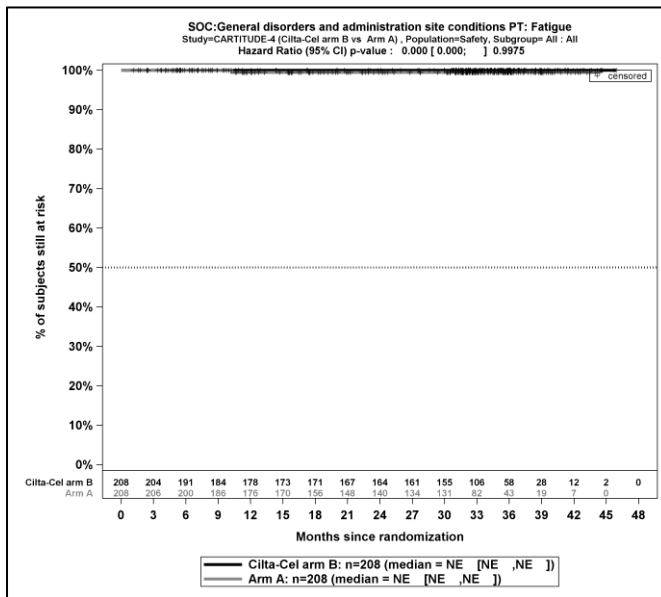
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Gastritis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



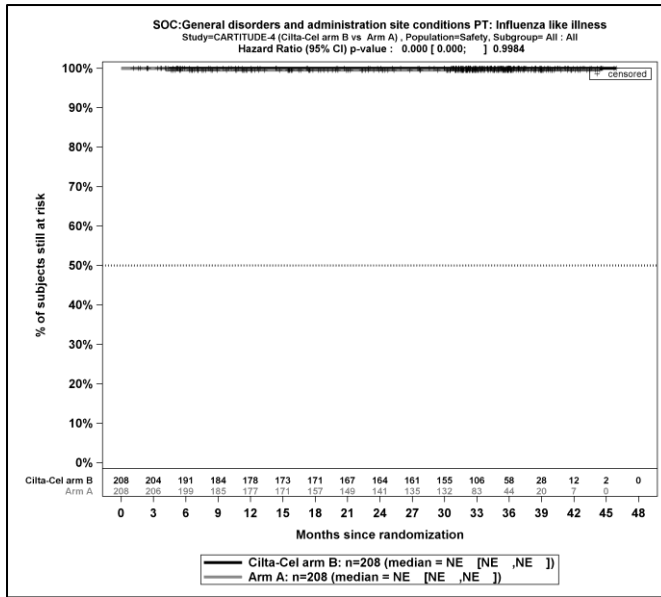
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



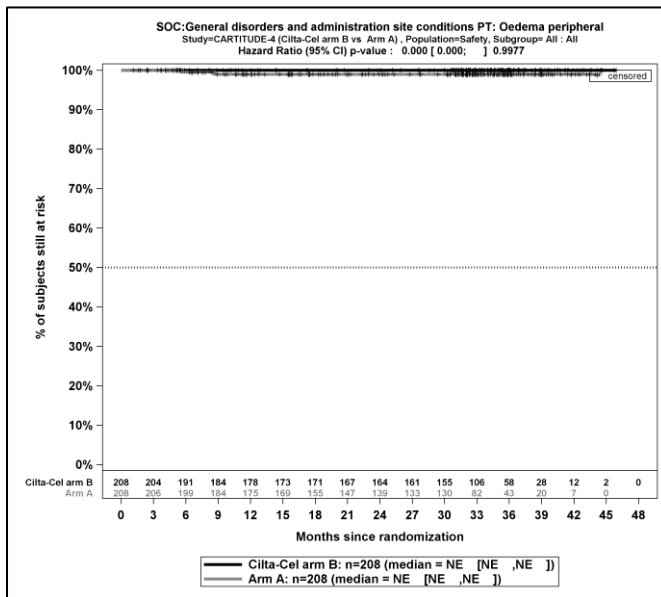
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Gesichtsoedem, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



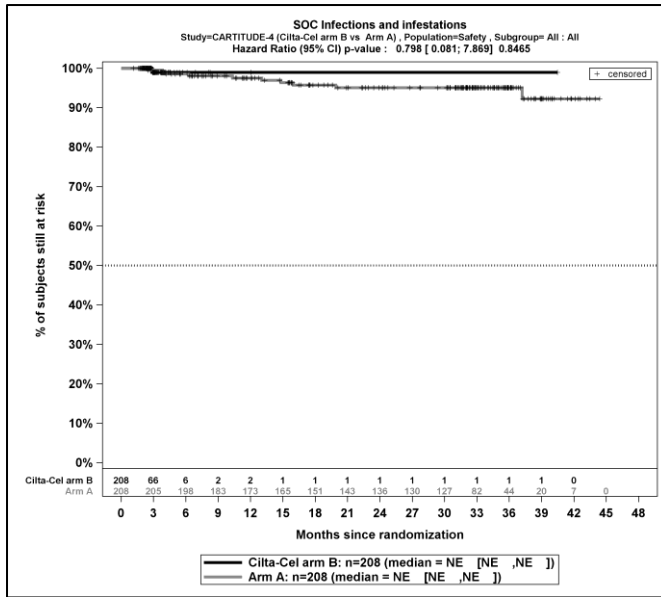
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Ermüdung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



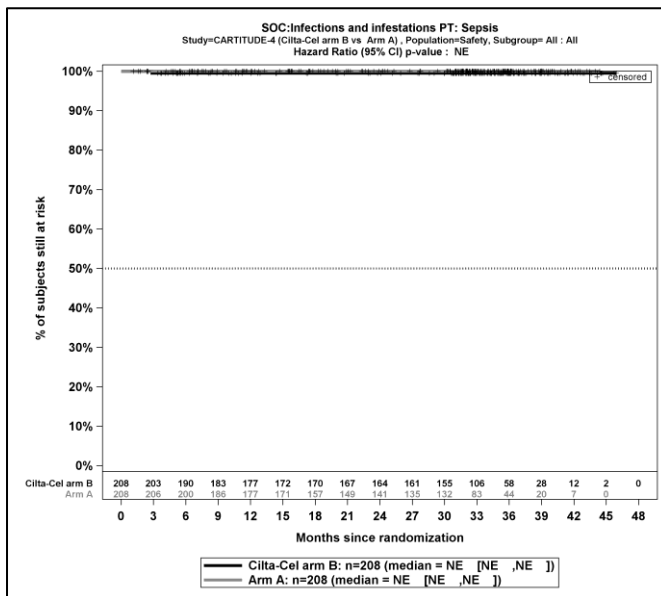
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Grippeähnliche Erkrankung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



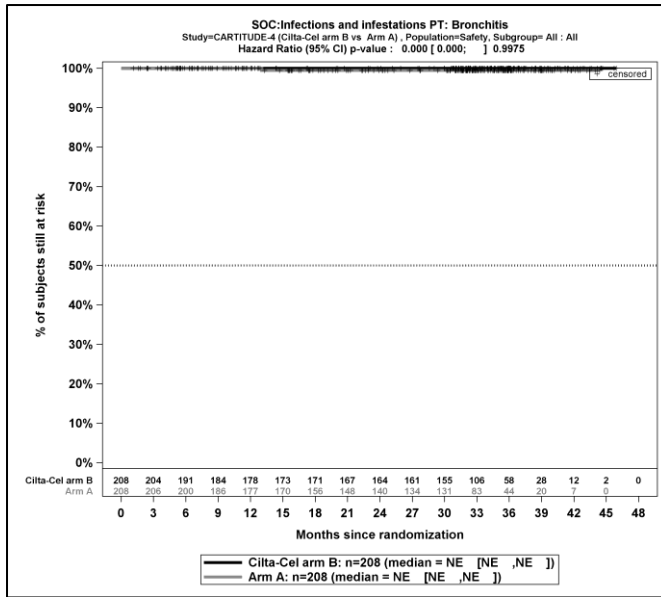
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Ödem peripher, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



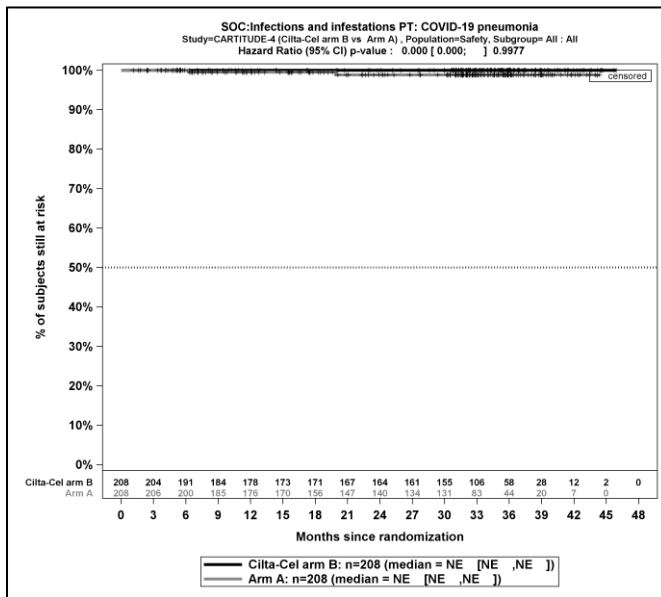
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



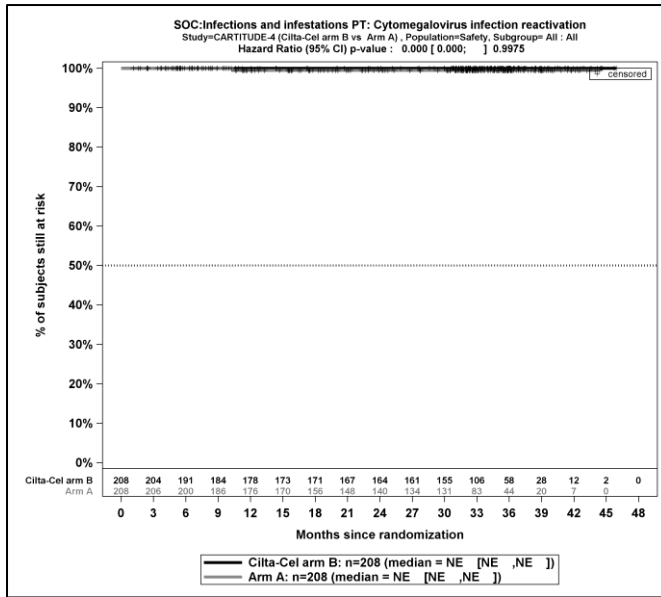
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Sepsis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



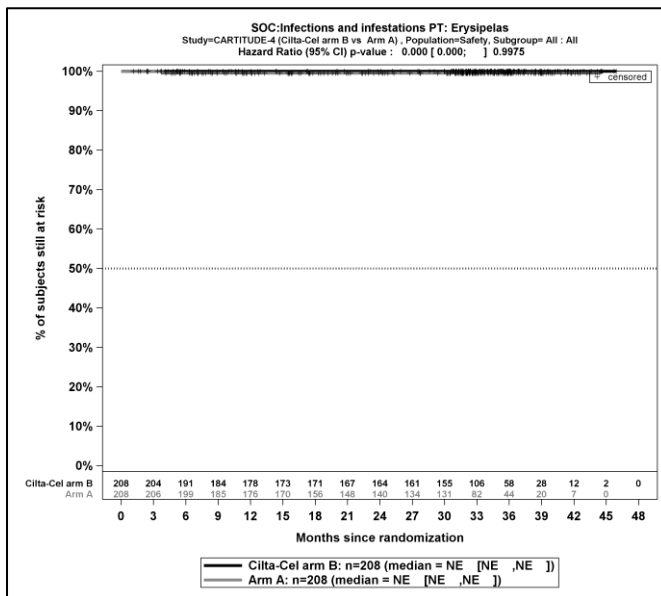
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Bronchitis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



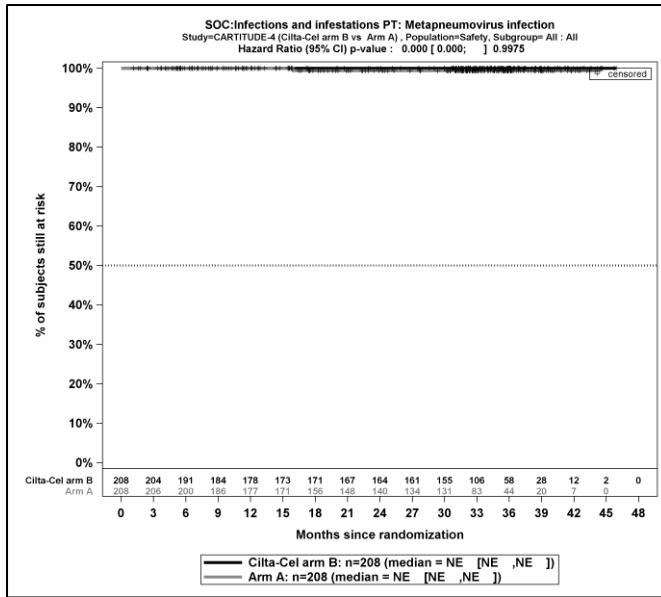
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT COVID-19 Lungentzündung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



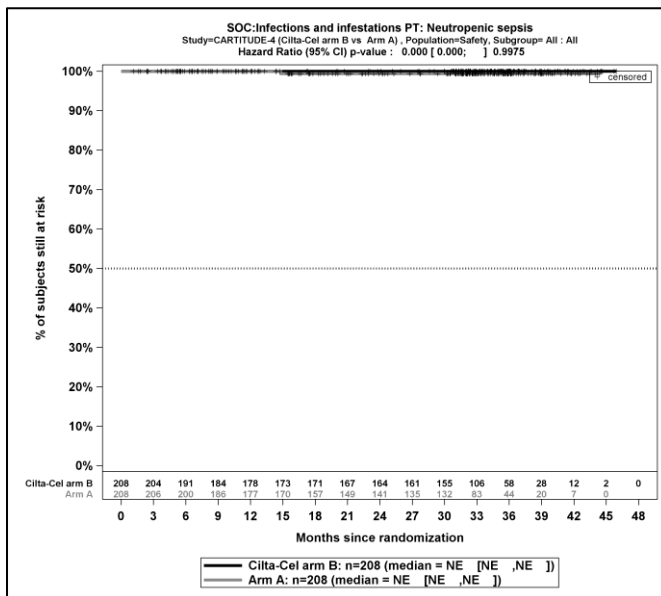
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



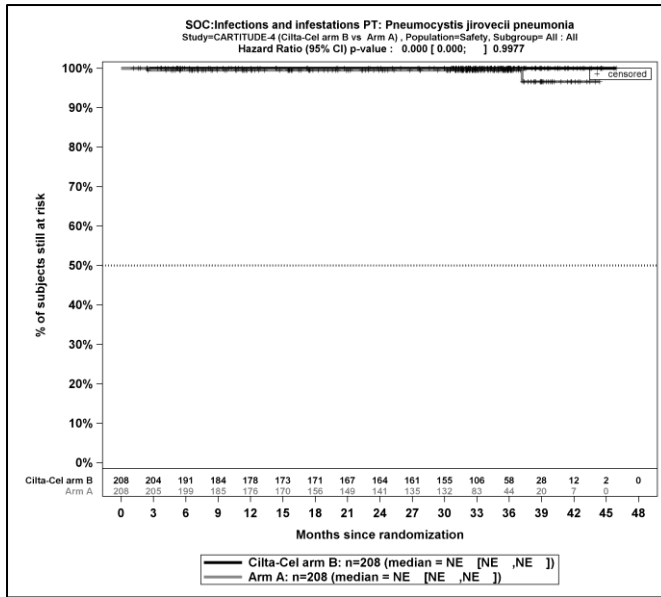
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Erysipel, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



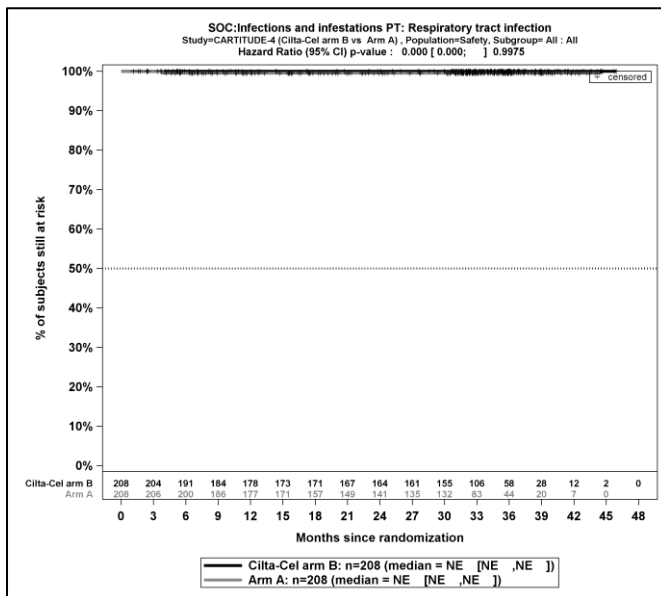
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Infektion mit Metapneumovirus, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



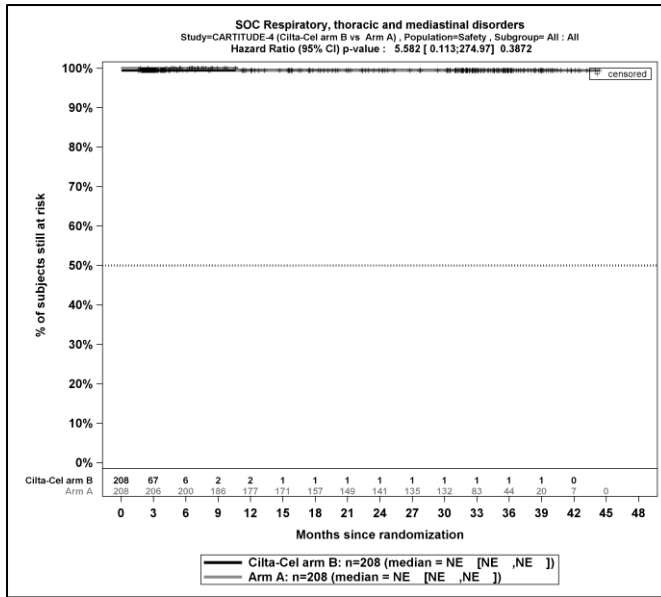
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Neutropenische Sepsis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



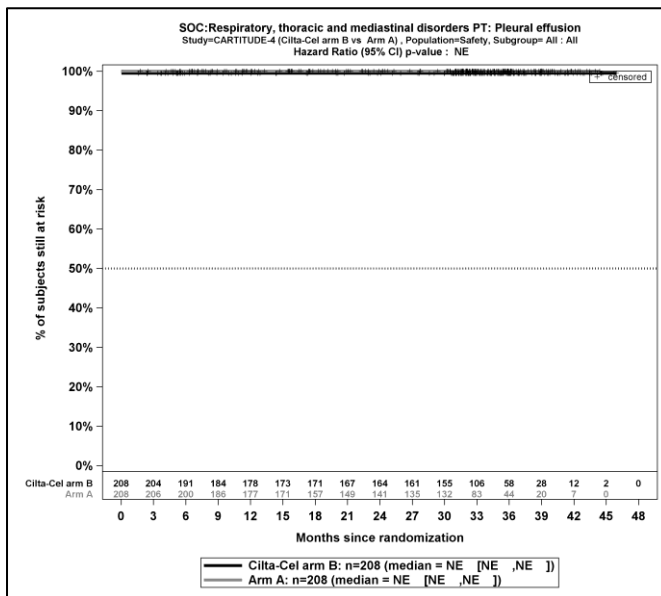
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



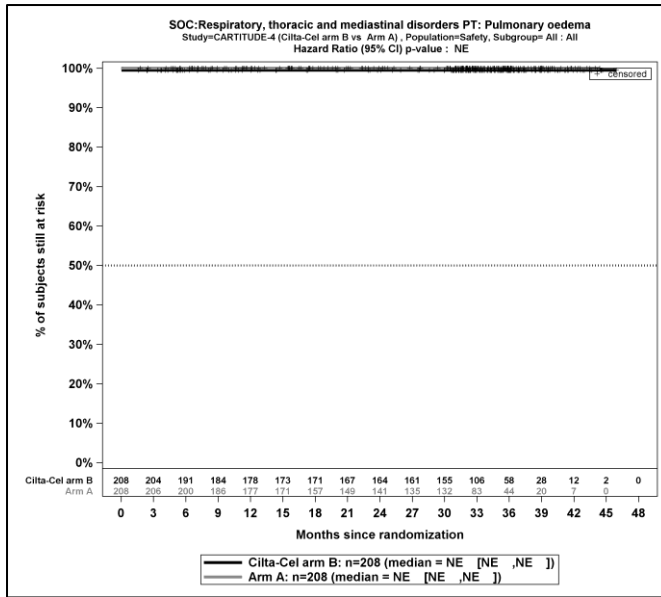
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Atemwegsinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



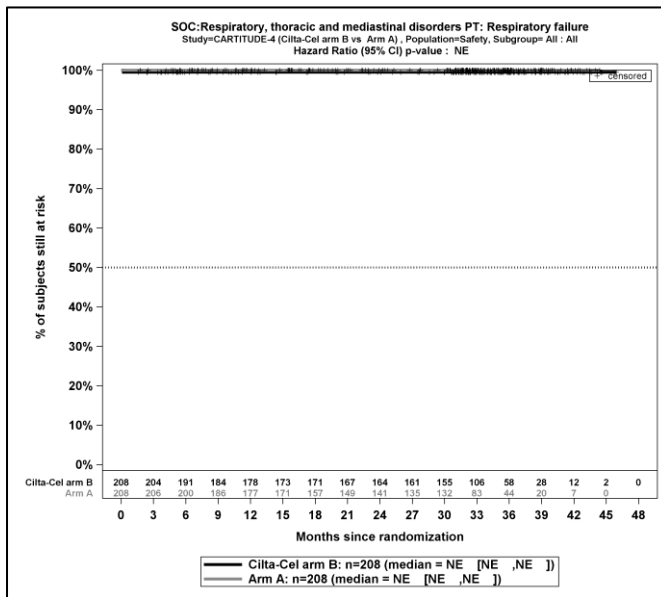
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



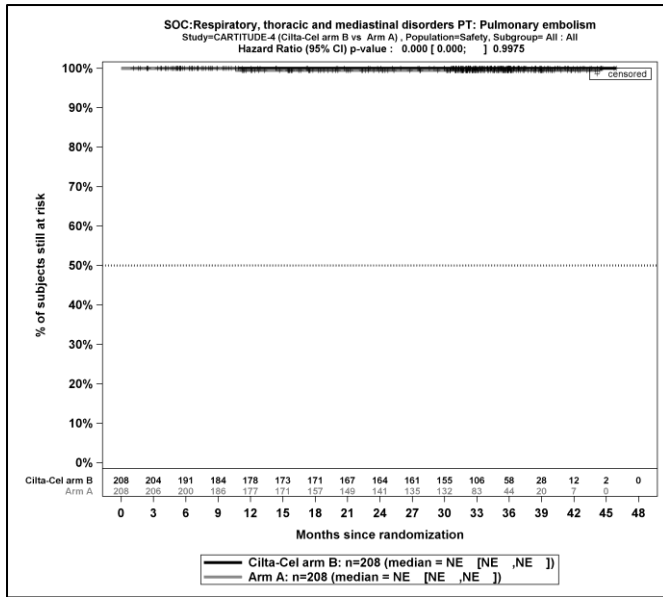
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Pleuraerguss, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



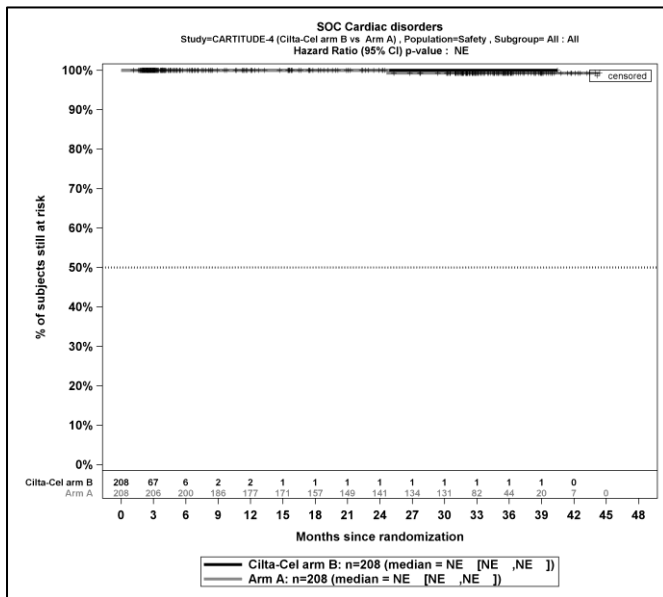
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Lungenödem, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



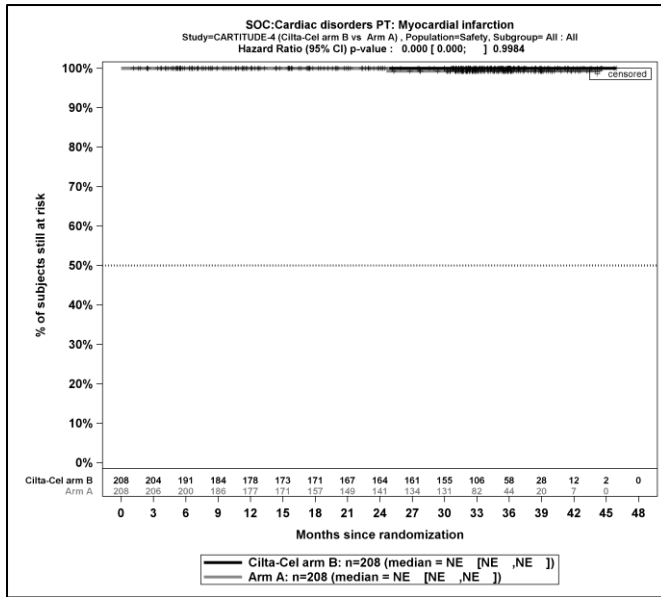
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Respiratorische Insuffizienz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



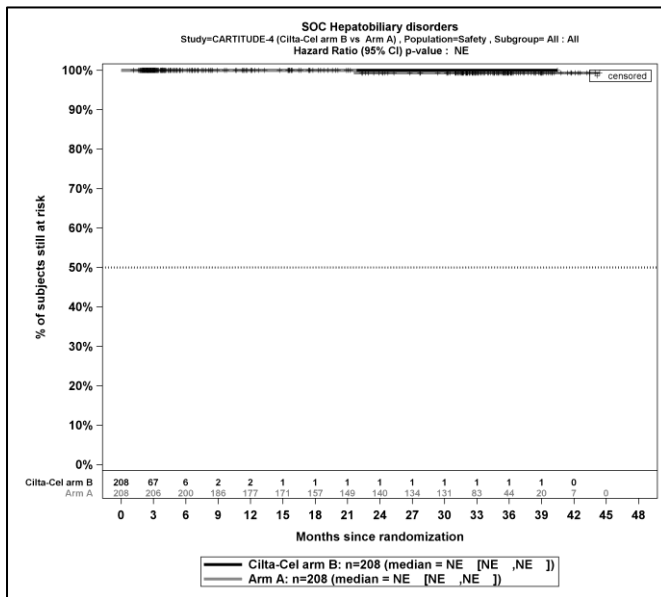
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Lungenembolie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



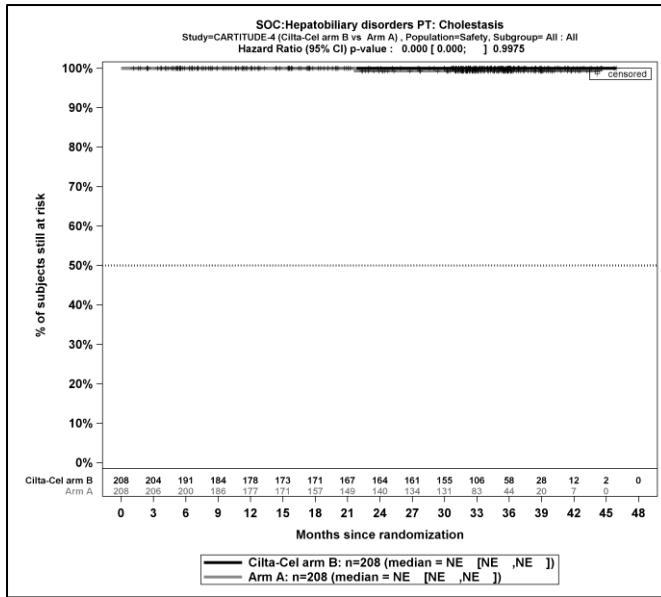
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



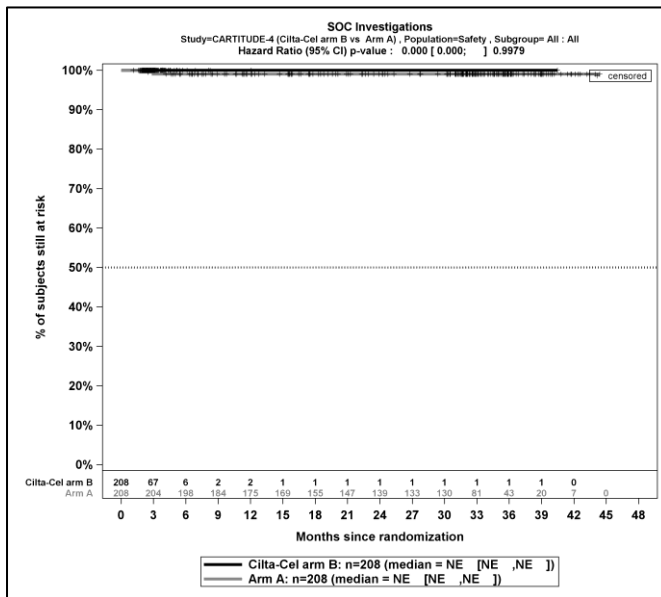
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Myokardinfarkt, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



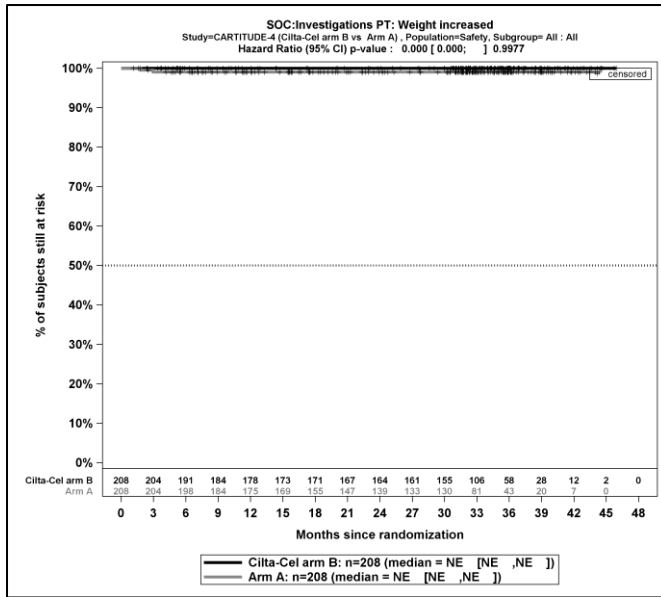
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



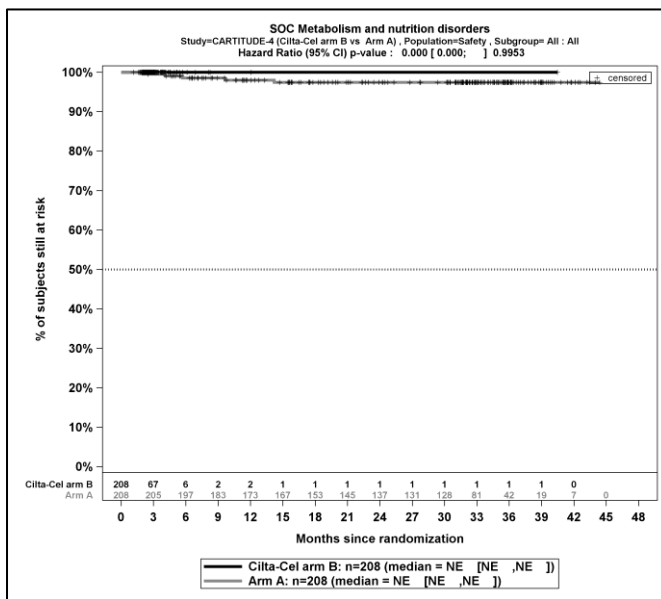
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Cholestase, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



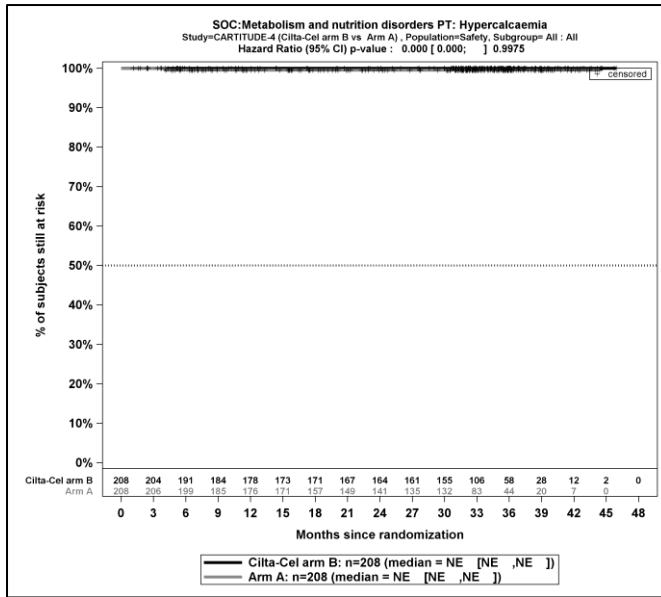
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Untersuchungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



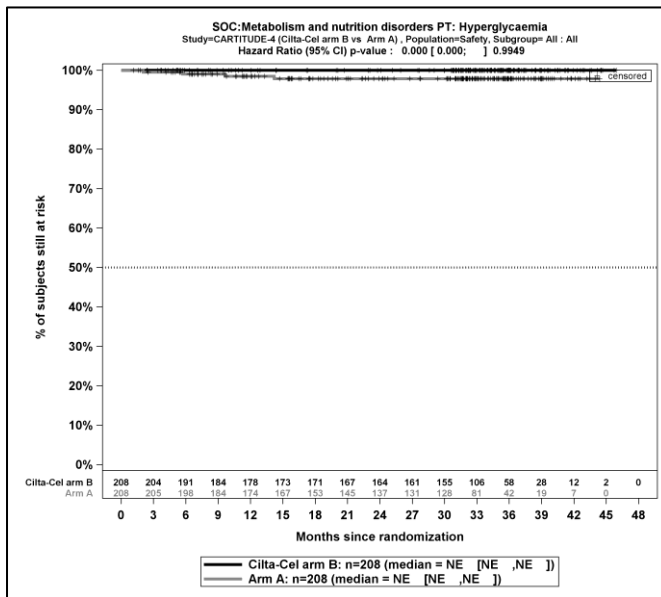
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Gewicht erhöht, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



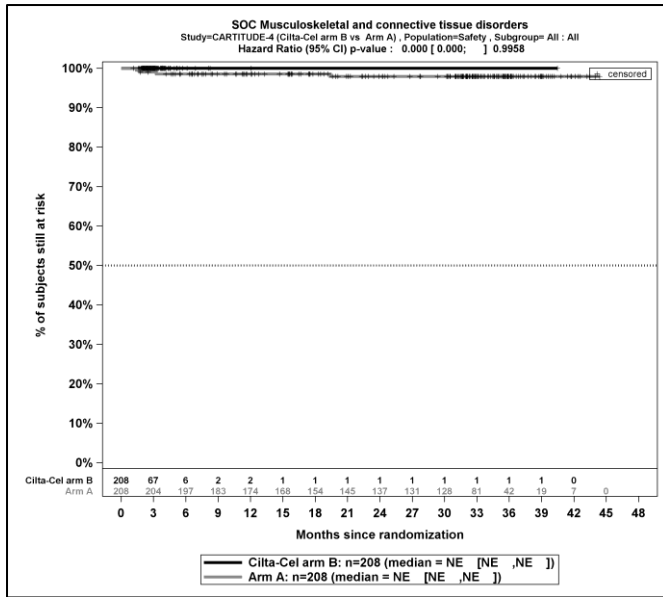
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



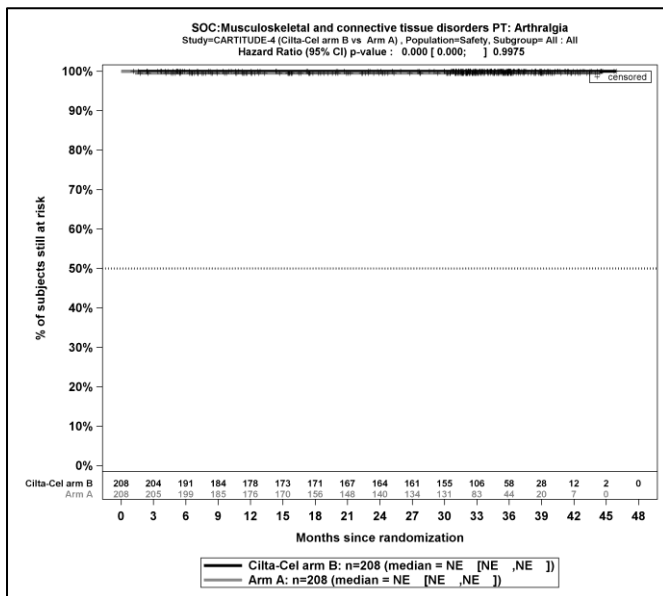
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Hyperkalzämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



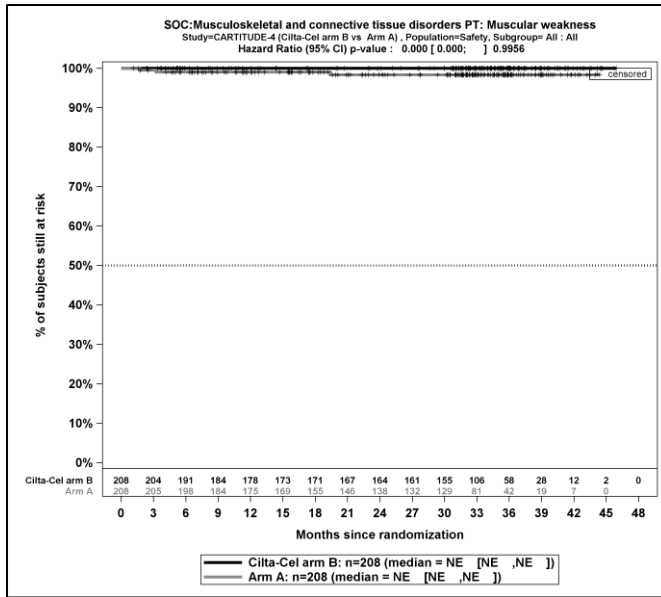
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Hyperglykämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



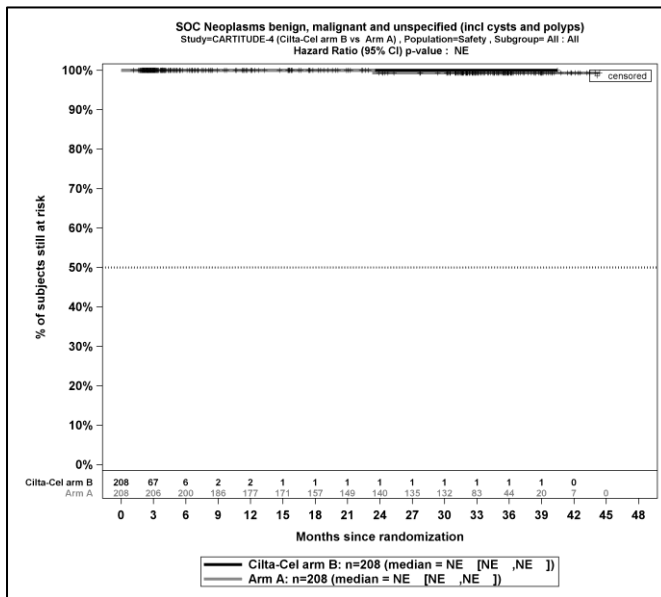
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



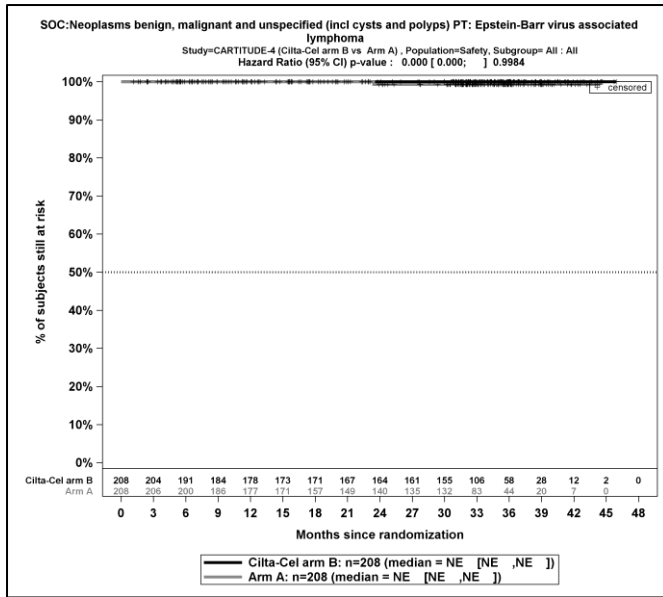
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Arthralgie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



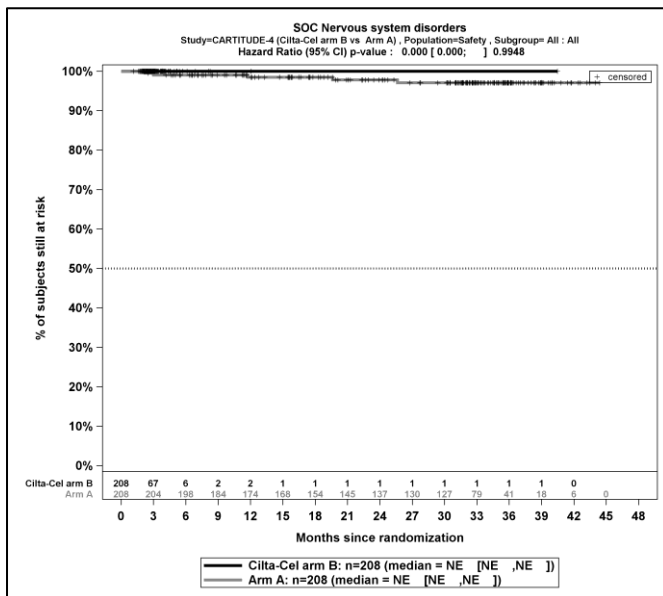
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



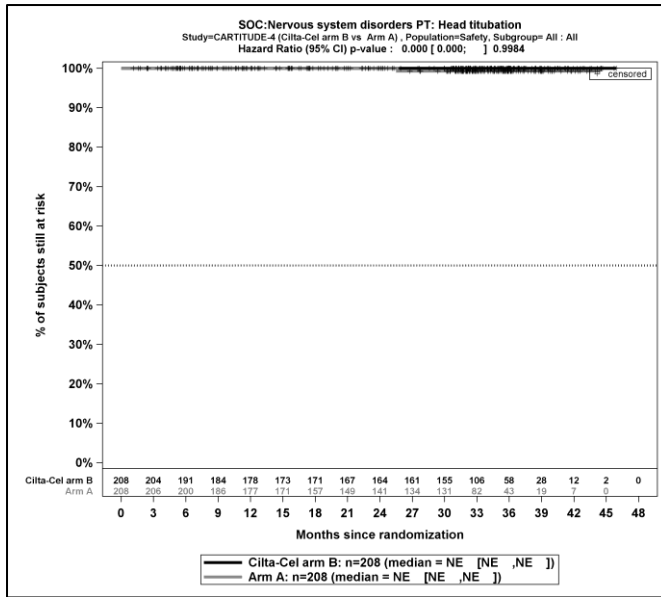
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



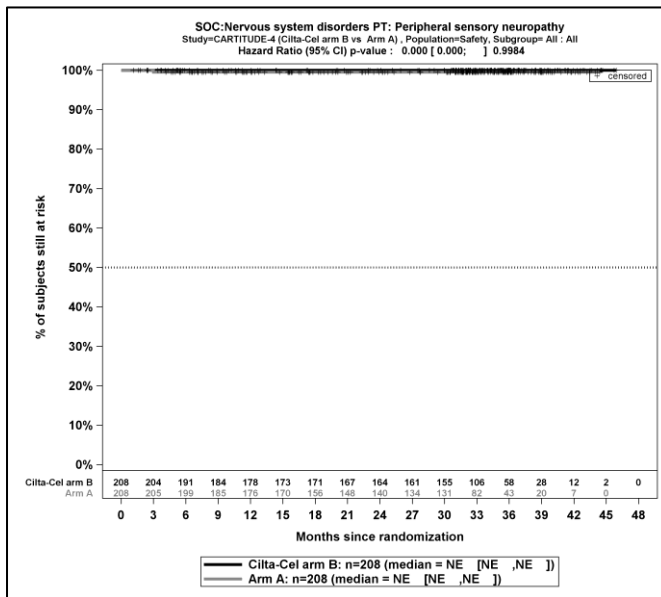
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Epstein-Barr-Virus assoziiertes Lymphom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



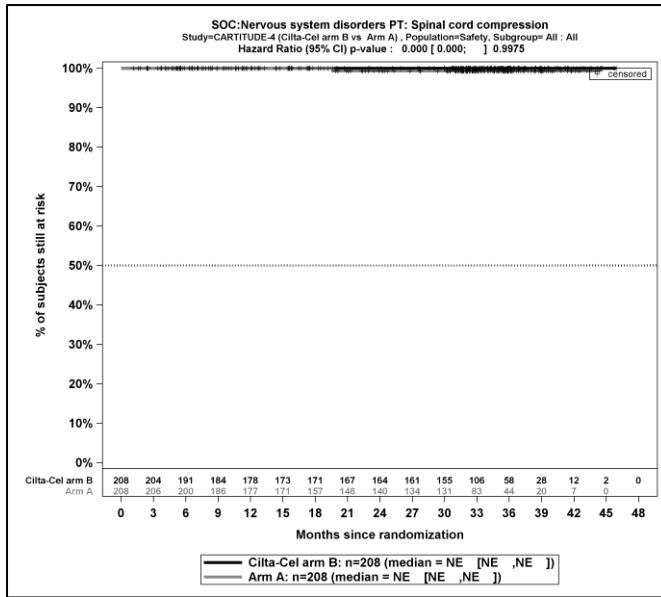
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



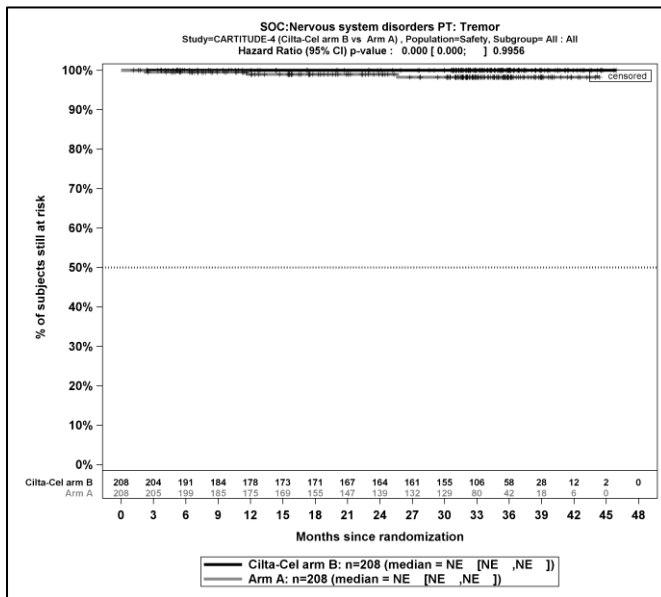
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Wackeltremor des Kopfes, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



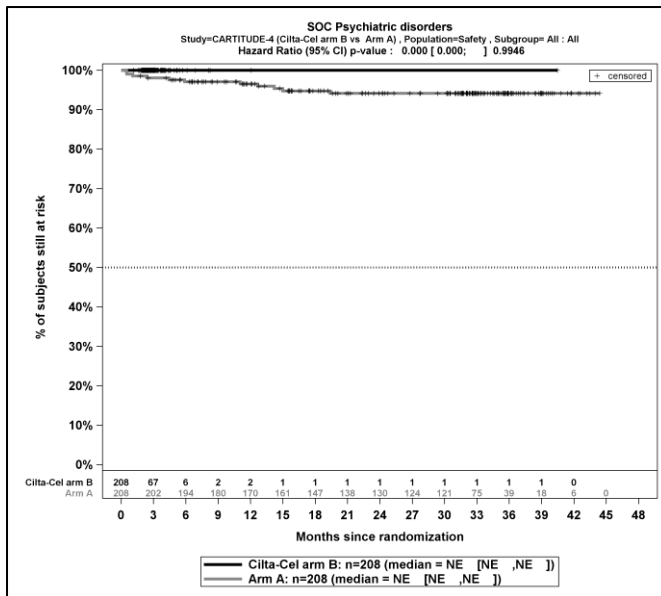
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Periphere sensorische Neuropathie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



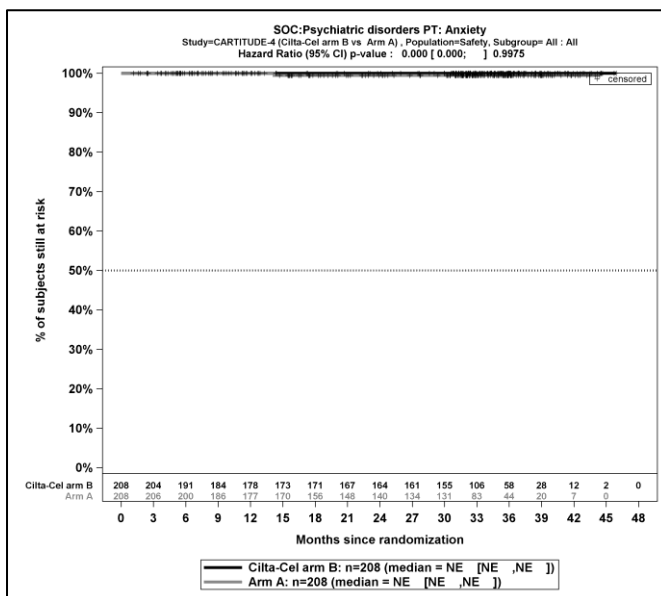
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Rückenmarkskompression, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



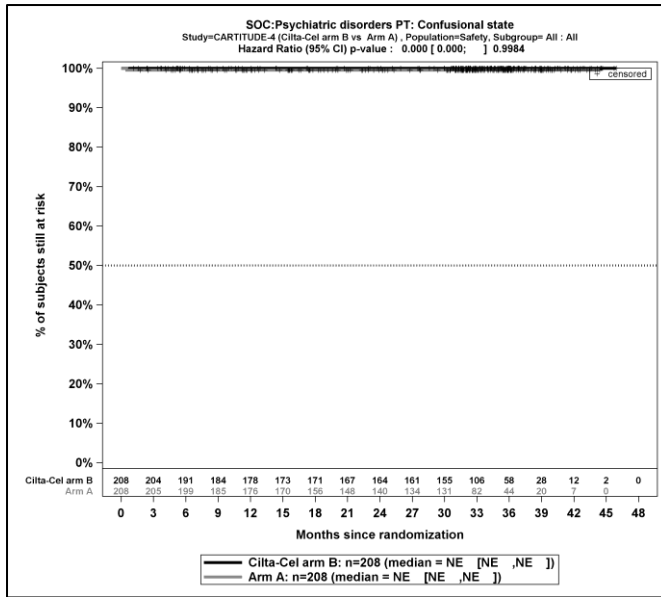
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Tremor, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



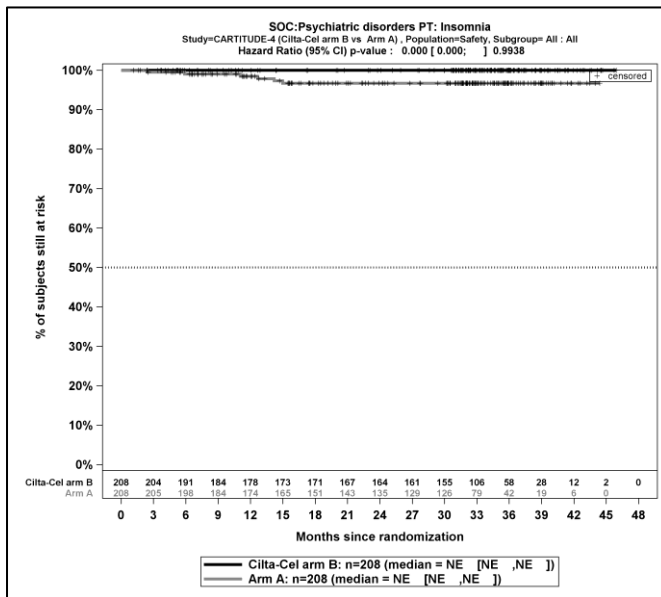
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



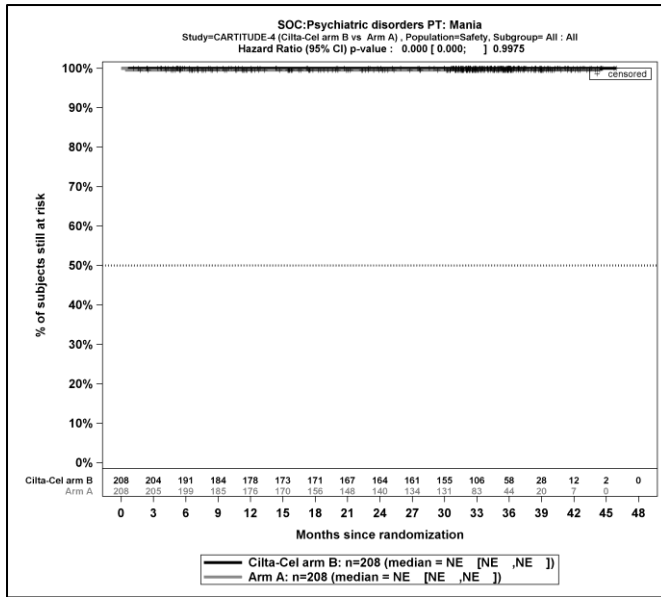
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Angst, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



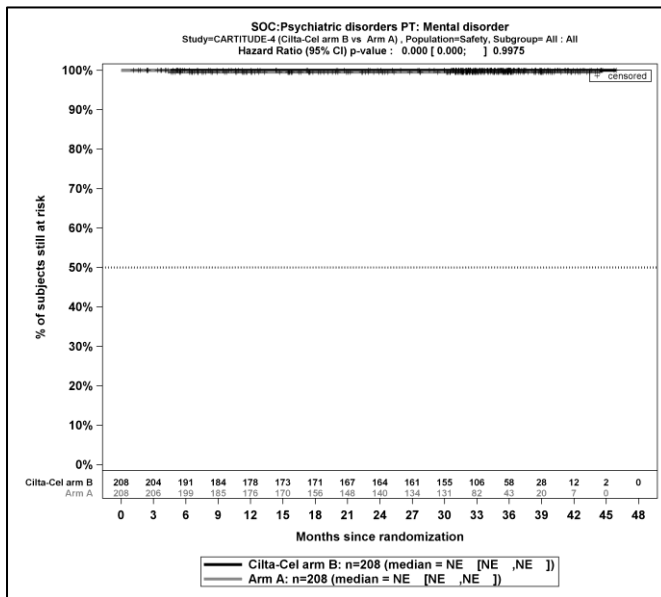
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Verwirrheitszustand, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



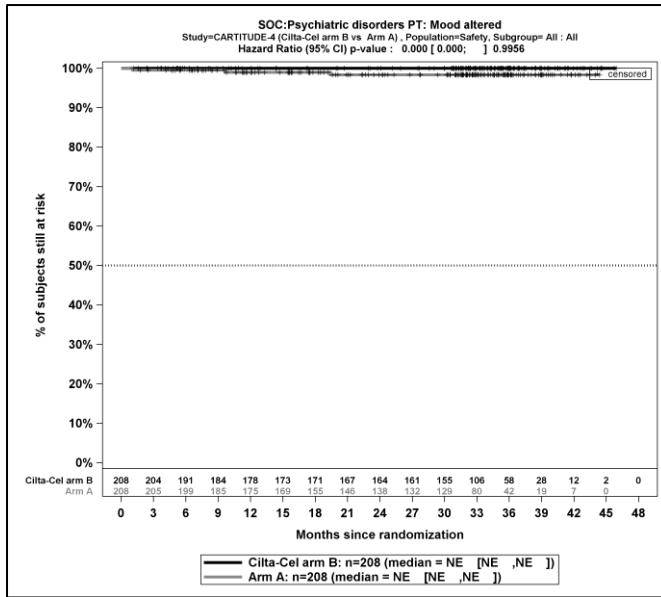
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



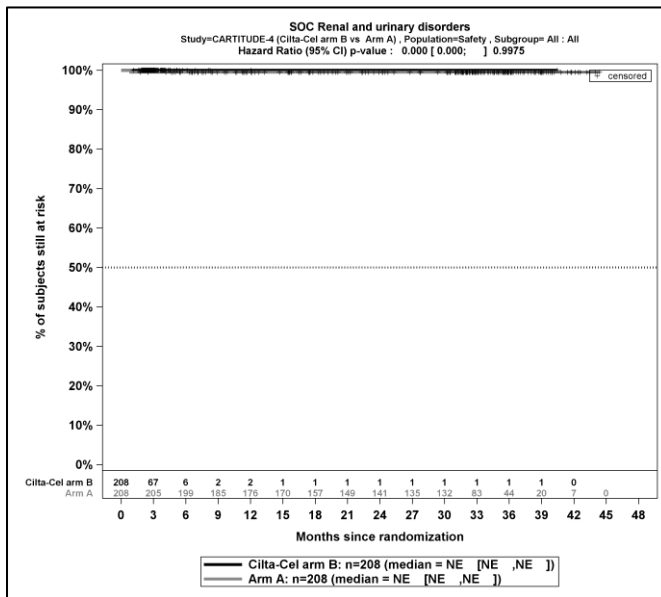
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Manie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



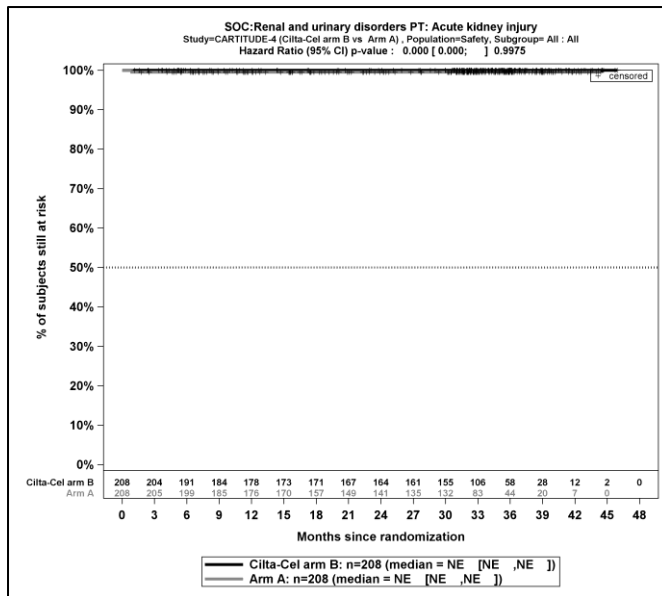
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Psychische Störung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Stimmungsänderung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

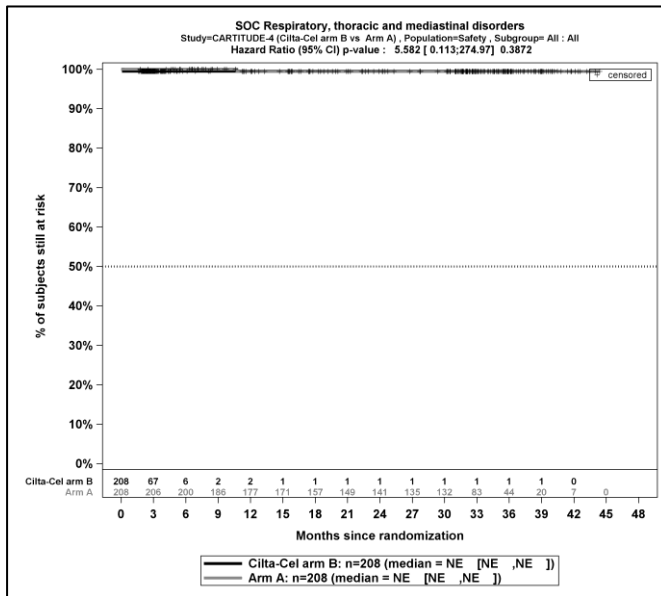


Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

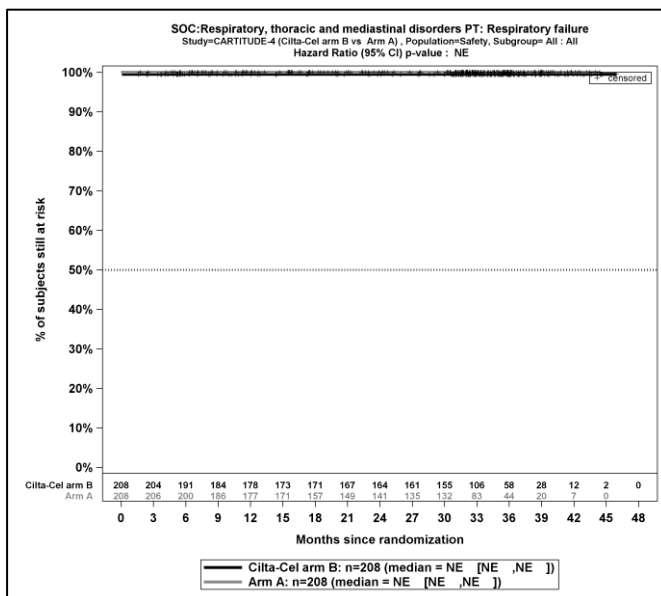


Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

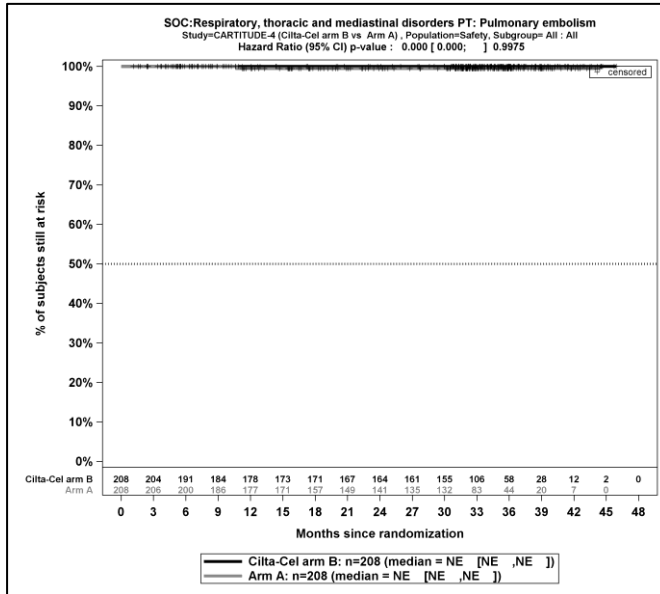
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)



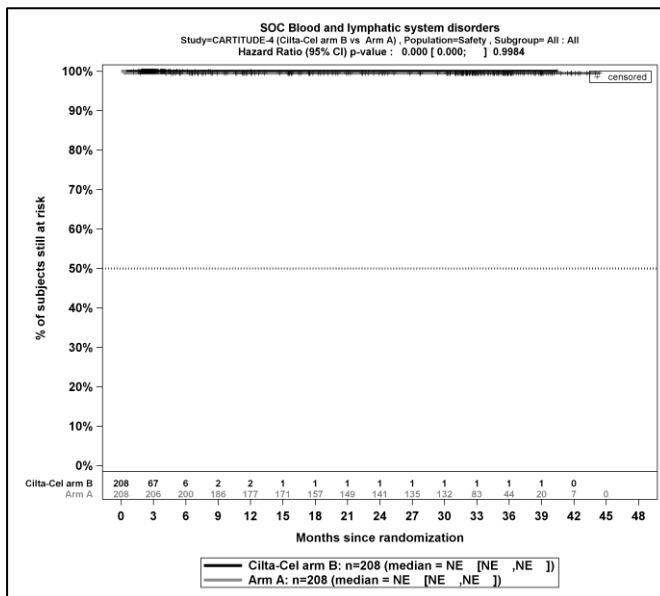
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



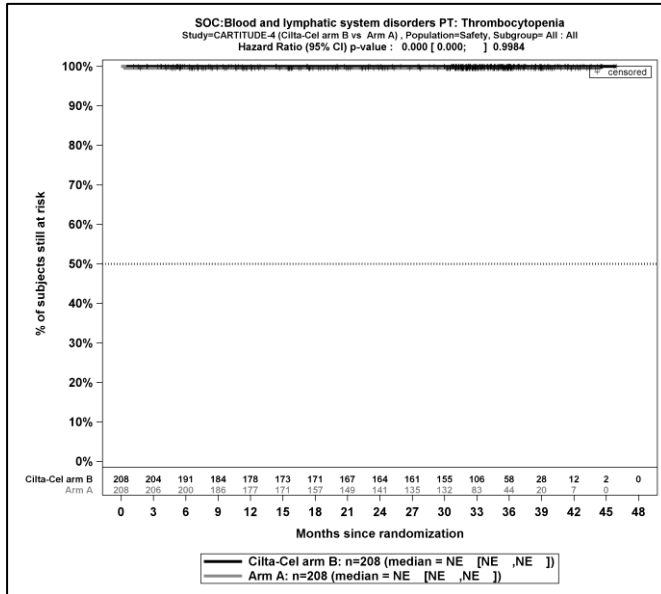
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – PT Respiratorische Insuffizienz, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



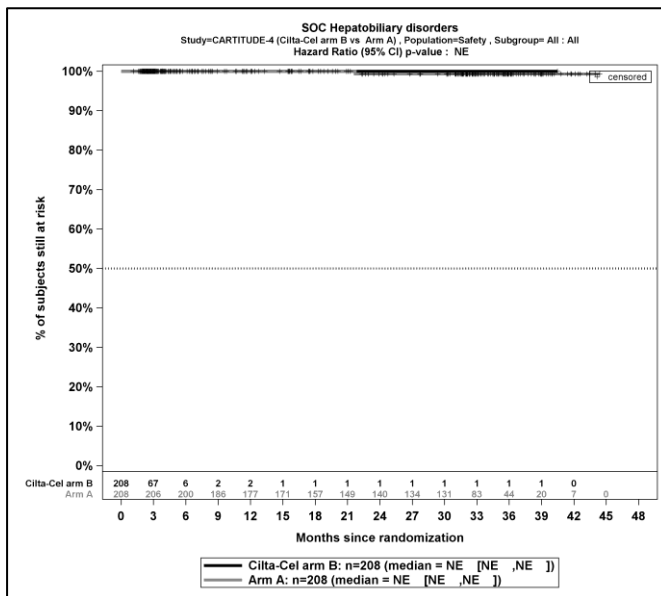
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – PT Lungenembolie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



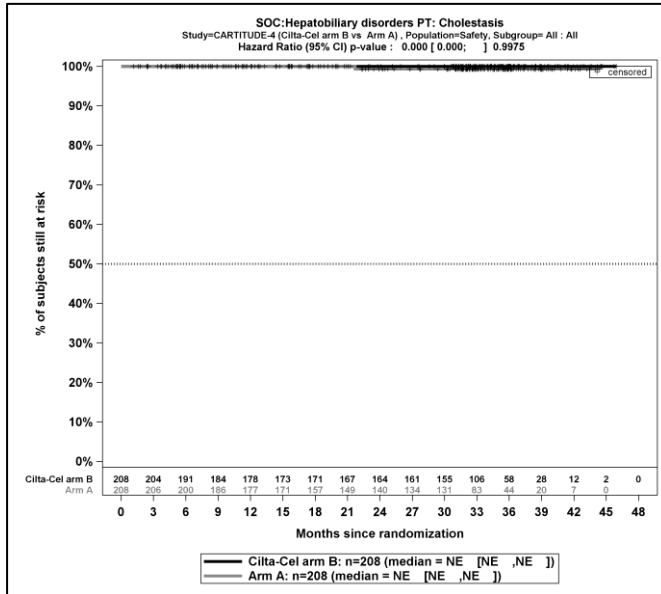
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



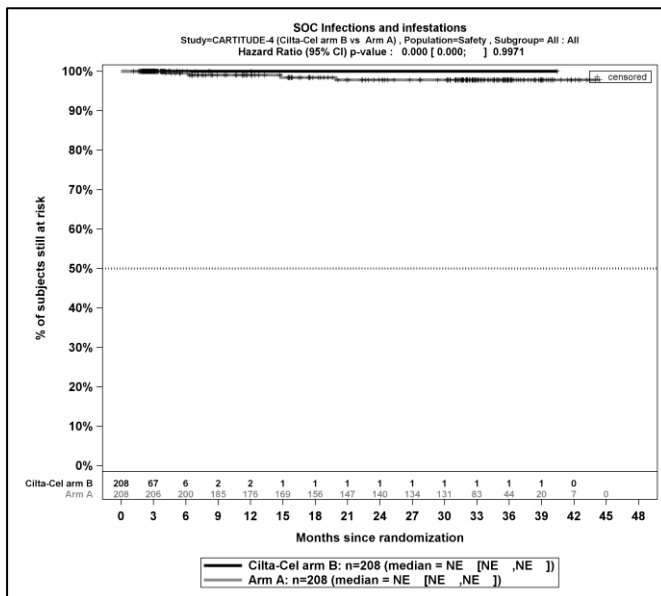
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – PT Thrombozytopenie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



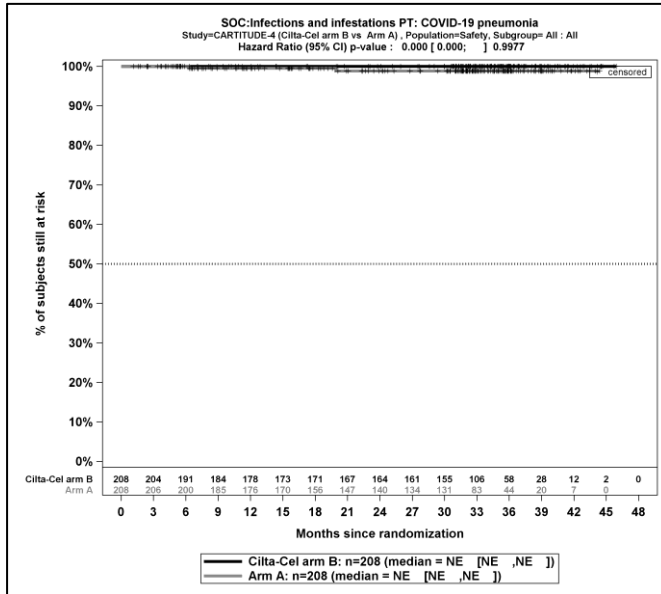
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



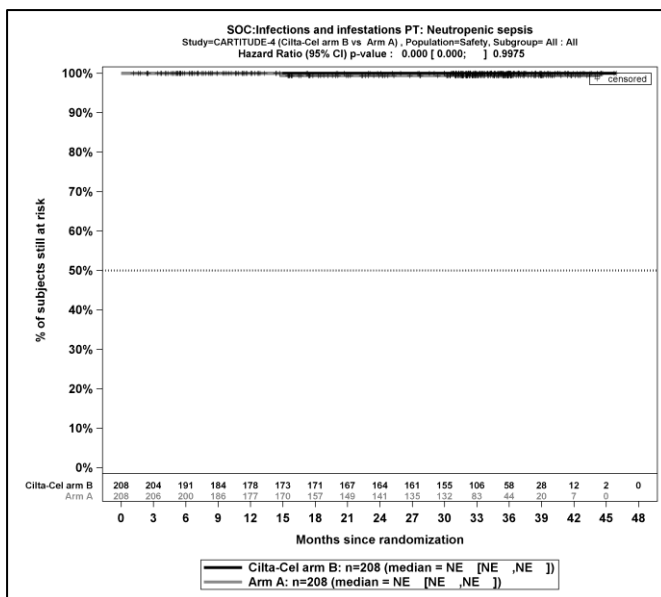
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – PT Cholestase, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



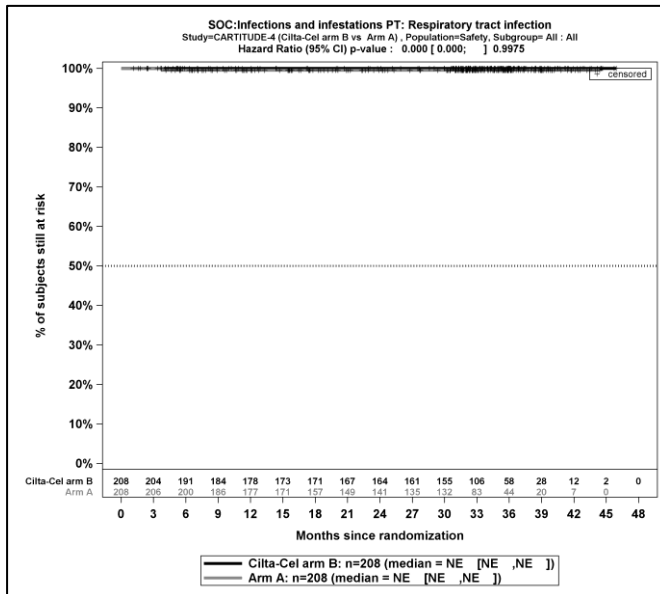
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – S0C Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



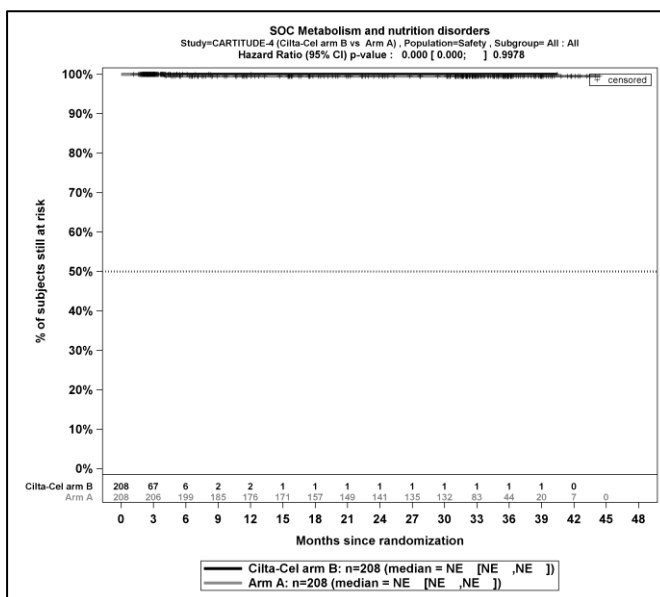
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – PT COVID-19 Lungenentzündung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



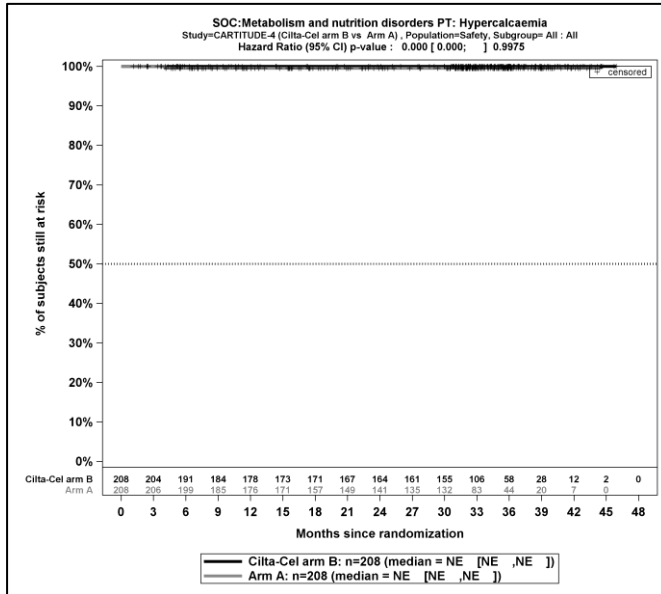
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – PT Neutropenische Sepsis, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



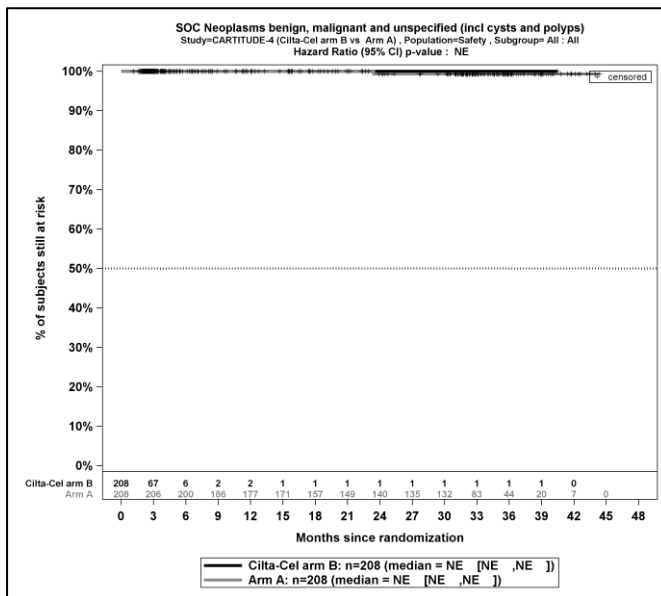
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – PT Atemwegsinfektion, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



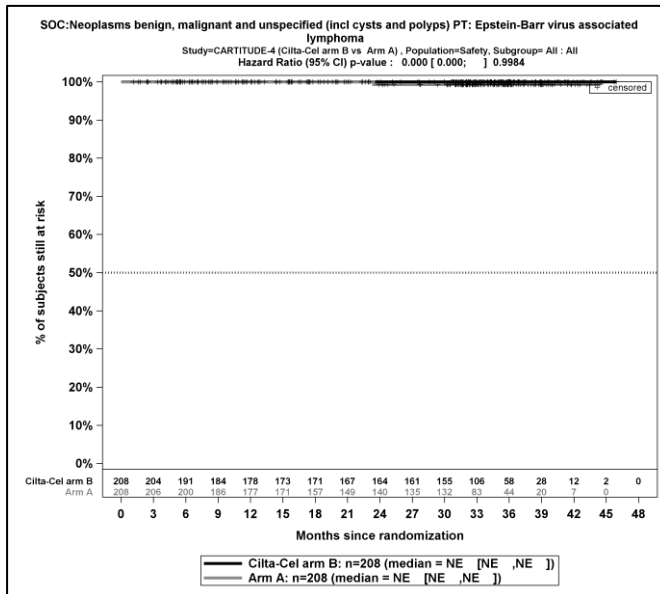
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



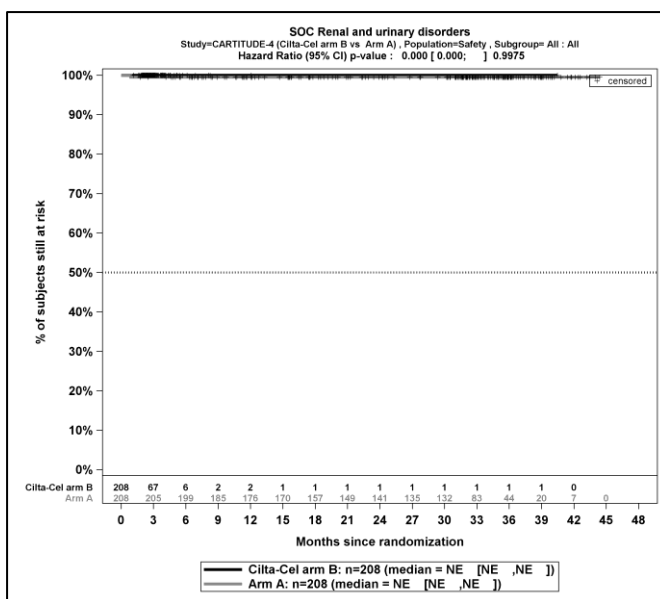
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – PT Hyperkalzämie, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



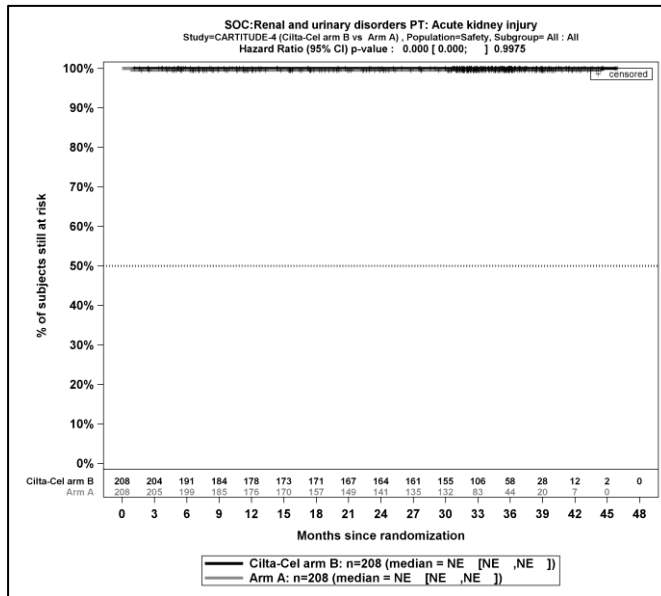
Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – PT Epstein-Barr-Virus assoziiertes Lymphom, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CARTITUDE-4

Anhang 4-I: Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE**Verträglichkeit – PRO-CTCAE – RCT**

In diesem Anhang werden die Ergebnisse des Endpunktes *PRO-CTCAE* ergänzend dargestellt.

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

Operationalisierung von Verträglichkeit – *PRO-CTCAE*

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-4	<p>Der PRO-CTCAE ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung symptomatischer UE in der Onkologie. Die PRO-CTCAE-Item-Bibliothek umfasst 78 Ereignisse zu denen jeweils ein bis drei Attributfragen (Auftreten/Häufigkeit und Schweregrad der Symptome sowie Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Symptome) gehören. Die insgesamt 124 Einzelfragen werden auf Likert-Skalen mit 2 bzw. 5 Punkten erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten: 0 Punkte: „Nein“, 1 Punkt „Ja“ • Häufigkeit: 0 Punkte: „Niemals“, 1 Punkt: „Selten“, 2 Punkte: „Gelegentlich“, 3 Punkte: „Häufig“, 4 Punkte: „Fast ständig“ • Schweregrad: 0 Punkte: „Keine“, 1 Punkt: „Mild“, 2 Punkte: „Moderat“, 3 Punkte: „Schwer“, 4 Punkte: „Sehr schwer“ • Beeinträchtigung: 0 Punkte: „Überhaupt nicht“, 1 Punkt: „Ein bisschen“, 2 Punkte: „Etwas“, 3 Punkte: „Ziemlich“, 4 Punkte: „Sehr“. <p>Der Erinnerungszeitraum umfasst die letzten sieben Tage (67, 68). Im Kontext der Erkrankung werden die relevanten Items ausgewählt. In der Studie CARTITUDE-4 war die Erhebung der folgenden Items präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit (Häufigkeit, Schweregrad) • Erbrechen (Häufigkeit, Schweregrad) • Diarrhoe (Häufigkeit) • Atemnot (Schweregrad, Beeinträchtigung) • Ausschlag (Auftreten) • Schwindel (Schweregrad, Beeinträchtigung) • Kopfschmerzen (Häufigkeit, Schweregrad, Beeinträchtigung) • Fatigue/Müdigkeit/Energielosigkeit (Schweregrad, Beeinträchtigung) <p>Die Änderung in den einzelnen Attributen der jeweiligen Symptome 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten im Interventions-Arm unter Ciltacel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von 72 Stunden vor Apherese (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 des 1. Zyklus der Überbrückungstherapie (vor der Behandlung) ○ An Tag 1 der Konditionierungstherapie (vor der Behandlung) ○ An den Tagen 28, 112, 196 und 280 nach der Infusion mit Ciltacel

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anschließend alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten im Kontroll-Arm unter DPd: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. Bis 4. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 7, 10, und 13 ○ Anschließend in jedem 6. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression • Für Patienten im Kontroll-Arm unter PVd: <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des 1. Bis 5. Behandlungszyklus (Baseline-Wert) ○ An Tag 1 der Behandlungszyklen 9, 13, und 17 ○ Anschließend in jedem 8. darauffolgenden Behandlungszyklus bis zur Krankheitsprogression <p><i>Auswertungen:</i></p> <p>Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Für die Auswertung wird der Total Symptom Score auf eine Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkten skaliert. Anschließend wird als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung oder Verschlechterung eine klinische Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten (ca. 15% der Skalenspannbreite) eingesetzt.</p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><i>Zensierungen:</i></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. Studienteilnehmer ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.</p> <p><i>Datenschnitt:</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Datenschnitt vom 01.05.2024.</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.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – *PRO-CTCAE* 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
CARTITUDE-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CARTITUDE-4 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *PRO-CTCAE* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Der Endpunkt *PRO-CTCAE* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PRO-CTCAE* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann. Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PRO-CTCAE* für die Studie CARTITUDE-4 einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *PRO-CTCAE* untersucht. Die Rücklaufquoten werden in der ITT-Population ausgewertet sowie gemäß der Auswertung des Studienberichtes präsentiert.

Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen. In beiden Darstellungen werden grundsätzlich diejenigen Studienteilnehmer erwartet, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichen, bevor der Zeitpunkt des Datenschnittes bzw. das Studienende erreicht ist. Die Anzahl der erwarteten Fragebögen in der ITT-Population wird ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der Auswertung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt über die Studienteilnehmer, die unter Beobachtung stehen. Unter Beobachtung ist definiert als diejenigen Studienteilnehmer, die zum

jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine Krankheitsprogression hatten oder eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben.

Somit werden in der Darstellung der Rücklaufquoten gemäß Studienbericht ausschließlich Fragebögen von Studienteilnehmern erwartet, für die es protokollgemäß vorgesehen ist, Fragebögen zu beantworten während in der Darstellung der Rücklaufquoten für die ITT-Population (exklusive verstorbene Studienteilnehmer) auch Fragebögen von Studienteilnehmer erwartet werden, für die gemäß Studienprotokoll keine Erhebung von patientenberichteten Endpunkten mehr vorgesehen ist. Die Rücklaufquote auf Basis der unter Beobachtung stehenden Population stellt daher die aussagekräftigere Rücklaufquote zur Bewertung des Endpunktes *PRO-CTCAE* dar. Die nachfolgende Tabelle stellt für das Instrument *PRO-CTCAE* die Rücklaufquoten für den 2. Datenschnitt dar.

Rücklaufquote des Erhebungsinstruments – *PRO-CTCAE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	208		211		208		211	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
					185 (88,9%)		171 (81,0%)	
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
1	208	191 (91,8%)	209	181 (86,6%)	208	191 (91,8%)	211	181 (85,8%)
2	207	175 (84,5%)	N/A	N/A	208	175 (84,1%)	N/A	N/A
3	180	159 (88,3%)	201	167 (83,1%)	203	159 (78,3%)	208	167 (80,3%)
4	N/A	N/A	21	20 (95,2%)	N/A	N/A	26	20 (76,9%)
5	N/A	N/A	187	157 (84,0%)	N/A	N/A	208	157 (75,5%)

CARTITUDE-4								
	Rücklaufquoten Population unter Beobachtung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	Ciltacel		PVd oder DPd		Ciltacel		PVd oder DPd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	208		211		208		211	
6	173	132 (76,3%)	161	137 (85,1%)	199	132 (66,3%)	205	137 (66,8%)
7	166	132 (79,5%)	128	111 (86,7%)	184	132 (71,7%)	187	111 (59,4%)
8	162	126 (77,8%)	112	99 (88,4%)	182	126 (69,2%)	184	99 (53,8%)
9	155	115 (74,2%)	93	74 (79,6%)	177	115 (65,0%)	175	74 (42,3%)
10	140	101 (72,1%)	74	58 (78,4%)	172	101 (58,7%)	161	58 (36,0%)
11	130	99 (76,2%)	57	46 (80,7%)	166	99 (59,6%)	143	46 (32,2%)
12	116	78 (67,2%)	48	40 (83,3%)	157	78 (49,7%)	132	40 (30,3%)
13	51	36 (70,6%)	13	11 (84,6%)	83	36 (43,4%)	67	11 (16,4%)
14	11	8 (72,7%)	1	0 (0,0%)	20	8 (40,0%)	11	0 (0,0%)
15	2	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)

Die Rücklaufquote beträgt in der Population unter Beobachtung zum 2. Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes PRO-CTCAE zu Baseline in beiden Armen ca. 90% (91,8% im Ciltacel-Arm, 86,6% im DPd/PVd-Arm). In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote bis zum Erhebungszeitpunkt 11 (siehe Tabelle 4-5) für den 2. Datenschnitt über 70%. Für 185 Studienteilnehmer (88,9%) ist im Ciltacel-Arm ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument PRO-CTCAE vorhanden, für den Kontroll-Arm ist dies für 171 Studienteilnehmer (81,0%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum 2. Datenschnitt erhaltenen Rücklaufquoten und auch der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, unterscheiden sich geringfügig zwischen den Studienarmen.

Die Responderanalyse zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung ist im Kontext der zur bewertenden CAR-T-Zelltherapie Ciltacel mit Limitationen verbunden. Ereignissen in der frühen Phase der Beobachtung wird ein unverhältnismäßig großes Gewicht beigemessen und entsprechend fokussiert die Analyse kurzfristige Veränderungen infolge der Infusion. Aufgrund des Vergleichs der einmaligen Infusion mit Ciltacel gegenüber der dauerhaften Verabreichung der Vergleichstherapien DPd und PVd ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist. Die erstmalige bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren.

Die medianen Nachbeobachtungsdauern zum 2. Datenschnitt unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *PRO-CTCAE* (Ciltacel: 23,43 Monate, DPd/PVd: 8,54 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression und damit in Zusammenhang stehenden sinkenden Rücklaufquoten sein. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiten sind die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung* als auch die *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung* sinnvoll interpretierbar, da die Ereignisse beider Endpunkte überwiegend eintreten, bevor die medianen Nachbeobachtungsdauern in den jeweiligen Studienarmen erreicht sind.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PRO-CTCAE* in der Studie CARTITUDE-4 als hoch anzusehen. Der Endpunkt *PRO-CTCAE* ist in der Studie CARTITUDE-4 mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Verträglichkeit – PRO-CTCAE – Verlaufswerte

Für die Studie CARTITUDE-4 werden in den nachfolgenden Tabellen die Verlaufswerte für den Endpunkt PRO-CTCAE dargestellt.

Verlaufswerte für den Endpunkt *Übelkeit – Häufigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	191	151 (79,1%)	23 (12,0%)	13 (6,8%)	2 (1,0%)	2 (1,0%)	181	156 (86,2%)	16 (8,8%)	5 (2,8%)	3 (1,7%)	1 (0,6%)
2	175	138 (78,9%)	22 (12,6%)	9 (5,1%)	6 (3,4%)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	159	121 (76,1%)	25 (15,7%)	12 (7,5%)	1 (0,6%)	0	167	121 (72,5%)	30 (18,0%)	11 (6,6%)	5 (3,0%)	0
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20	17 (85,0%)	2 (10,0%)	1 (5,0%)	0	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	157	117 (74,5%)	25 (15,9%)	12 (7,6%)	3 (1,9%)	0
6	132	97 (73,5%)	22 (16,7%)	10 (7,6%)	3 (2,3%)	0	137	107 (78,1%)	18 (13,1%)	8 (5,8%)	4 (2,9%)	0
7	132	110 (83,3%)	14 (10,6%)	6 (4,5%)	2 (1,5%)	0	111	88 (79,3%)	14 (12,6%)	8 (7,2%)	0	1 (0,9%)
8	126	108 (85,7%)	12 (9,5%)	6 (4,8%)	0	0	99	78 (78,8%)	10 (10,1%)	5 (5,1%)	6 (6,1%)	0
9	115	98 (85,2%)	9 (7,8%)	8 (7,0%)	0	0	74	56 (75,7%)	11 (14,9%)	6 (8,1%)	1 (1,4%)	0
10	101	89 (88,1%)	8 (7,9%)	3 (3,0%)	1 (1,0%)	0	58	45 (77,6%)	9 (15,5%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)	0
11	99	86 (86,9%)	8 (8,1%)	5 (5,1%)	0	0	46	40 (87,0%)	5 (10,9%)	1 (2,2%)	0	0
12	78	65 (83,3%)	9 (11,5%)	4 (5,1%)	0	0	40	35 (87,5%)	4 (10,0%)	1 (2,5%)	0	0
13	36	31 (86,1%)	4 (11,1%)	0	1 (2,8%)	0	11	9 (81,8%)	2 (18,2%)	0	0	0

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
14	8	7 (87,5%)	0	0	0	1 (12,5%)	-	-	-	-	-	-

Verlaufswerte für den Endpunkt *Übelkeit – Schweregrad* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	40	2 (5,0%)	28 (70,0%)	6 (15,0%)	4 (10,0%)	0	25	4 (16,0%)	16 (64,0%)	4 (16,0%)	0	1 (4,0%)
2	37	6 (16,2%)	19 (51,4%)	6 (16,2%)	6 (16,2%)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	38	5 (13,2%)	29 (76,3%)	4 (10,5%)	0	0	47	4 (8,5%)	32 (68,1%)	6 (12,8%)	3 (6,4%)	2 (4,3%)
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3	0	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	40	4 (10,0%)	27 (67,5%)	6 (15,0%)	3 (7,5%)	0
6	35	1 (2,9%)	22 (62,9%)	8 (22,9%)	4 (11,4%)	0	30	2 (6,7%)	22 (73,3%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	0
7	22	3 (13,6%)	12 (54,5%)	4 (18,2%)	1 (4,5%)	2 (9,1%)	23	3 (13,0%)	16 (69,6%)	2 (8,7%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)
8	18	1 (5,6%)	14 (77,8%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)	0	21	4 (19,0%)	9 (42,9%)	8 (38,1%)	0	0
9	18	1 (5,6%)	11 (61,1%)	4 (22,2%)	2 (11,1%)	0	18	0	16 (88,9%)	2 (11,1%)	0	0
10	12	4 (33,3%)	7 (58,3%)	0	0	1 (8,3%)	13	1 (7,7%)	9 (69,2%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	0

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

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
11	13	3 (23,1%)	8 (61,5%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)	0	6	2 (33,3%)	3 (50,0%)	0	0	1 (16,7%)
12	13	1 (7,7%)	9 (69,2%)	2 (15,4%)	0	1 (7,7%)	5	1 (20,0%)	3 (60,0%)	1 (20,0%)	0	0
13	5	0	4 (80,0%)	0	1 (20,0%)	0	2	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0	0	0
14	1	0	0	0	1 (100,0%)	0						

Verlaufswerte für den Endpunkt *Erbrechen – Häufigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	191	180 (94,2%)	6 (3,1%)	4 (2,1%)	0	1 (0,5%)	181	177 (97,8%)	2 (1,1%)	2 (1,1%)	0	0
2	175	162 (92,6%)	7 (4,0%)	5 (2,9%)	1 (0,6%)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	159	148 (93,1%)	10 (6,3%)	1 (0,6%)	0	0	167	158 (94,6%)	3 (1,8%)	5 (3,0%)	1 (0,6%)	0
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20	18 (90,0%)	2 (10,0%)	0	0	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	157	152 (96,8%)	3 (1,9%)	2 (1,3%)	0	0
6	132	125 (94,7%)	4 (3,0%)	3 (2,3%)	0	0	137	131 (95,6%)	5 (3,6%)	1 (0,7%)	0	0
7	132	124 (93,9%)	6 (4,5%)	2 (1,5%)	0	0	111	107 (96,4%)	3 (2,7%)	1 (0,9%)	0	0
8	126	117 (92,9%)	7 (5,6%)	2 (1,6%)	0	0	99	94 (94,9%)	4 (4,0%)	1 (1,0%)	0	0
9	115	110 (95,7%)	3 (2,6%)	0	2 (1,7%)	0	74	70 (94,6%)	3 (4,1%)	1 (1,4%)	0	0
10	101	97 (96,0%)	3 (3,0%)	1 (1,0%)	0	0	58	57 (98,3%)	1 (1,7%)	0	0	0
11	99	95 (96,0%)	3 (3,0%)	0	1 (1,0%)	0	46	43 (93,5%)	2 (4,3%)	1 (2,2%)	0	0
12	78	70 (89,7%)	6 (7,7%)	2 (2,6%)	0	0	40	40 (100,0%)	0	0	0	0
13	36	34 (94,4%)	2 (5,6%)	0	0	0	11	10 (90,9%)	1 (9,1%)	0	0	0
14	8	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0	0	0	-	-	-	-	-	-

Verlaufswerte für den Endpunkt *Erbrechen – Schweregrad* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	11	1 (9,1%)	5 (45,5%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	0	4	1 (25,0%)	1 (25,0%)	2 (50,0%)	0	0
2	13	2 (15,4%)	7 (53,8%)	1 (7,7%)	3 (23,1%)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	11	1 (9,1%)	9 (81,8%)	1 (9,1%)	0	0	9	1 (11,1%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	4 (44,4%)	0
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2	0	1 (50,0%)	0	1 (50,0%)	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	5	0	3 (60,0%)	1 (20,0%)	0	1 (20,0%)
6	7	0	4 (57,1%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	0	6	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	0	0
7	8	2 (25,0%)	3 (37,5%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	0	4	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0	0	0
8	9	1 (11,1%)	5 (55,6%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	0	5	0	5 (100,0%)	0	0	0
9	5	1 (20,0%)	2 (40,0%)	0	1 (20,0%)	1 (20,0%)	4	0	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0	0
10	4	0	1 (25,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	0	1	0	1 (100,0%)	0	0	0
11	4	1 (25,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	0	0	3	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0	1 (33,3%)	0
12	8	1 (12,5%)	5 (62,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0	-	-	-	-	-	-
13	2	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0	0	0	1	0	1 (100,0%)	0	0	0
14	1	0	1 (100,0%)	0	0	0	-	-	-	-	-	-

Verlaufswerte für den Endpunkt *Diarrhö – Häufigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	191	113 (59,2%)	31 (16,2%)	25 (13,1%)	13 (6,8%)	9 (4,7%)	181	104 (57,5%)	37 (20,4%)	27 (14,9%)	11 (6,1%)	2 (1,1%)
2	175	102 (58,3%)	32 (18,3%)	22 (12,6%)	16 (9,1%)	3 (1,7%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	159	104 (65,4%)	30 (18,9%)	16 (10,1%)	6 (3,8%)	3 (1,9%)	167	106 (63,5%)	26 (15,6%)	25 (15,0%)	8 (4,8%)	2 (1,2%)
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20	12 (60,0%)	6 (30,0%)	2 (10,0%)	0	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	157	105 (66,9%)	31 (19,7%)	16 (10,2%)	5 (3,2%)	0
6	132	83 (62,9%)	24 (18,2%)	14 (10,6%)	8 (6,1%)	3 (2,3%)	137	87 (63,5%)	30 (21,9%)	15 (10,9%)	4 (2,9%)	1 (0,7%)
7	132	77 (58,3%)	21 (15,9%)	19 (14,4%)	10 (7,6%)	5 (3,8%)	111	65 (58,6%)	19 (17,1%)	25 (22,5%)	2 (1,8%)	0
8	126	84 (66,7%)	17 (13,5%)	12 (9,5%)	10 (7,9%)	3 (2,4%)	99	61 (61,6%)	20 (20,2%)	13 (13,1%)	4 (4,0%)	1 (1,0%)
9	115	69 (60,0%)	24 (20,9%)	12 (10,4%)	6 (5,2%)	4 (3,5%)	74	43 (58,1%)	15 (20,3%)	14 (18,9%)	2 (2,7%)	0
10	101	62 (61,4%)	18 (17,8%)	16 (15,8%)	4 (4,0%)	1 (1,0%)	58	28 (48,3%)	15 (25,9%)	9 (15,5%)	6 (10,3%)	0
11	99	60 (60,6%)	13 (13,1%)	18 (18,2%)	6 (6,1%)	2 (2,0%)	46	27 (58,7%)	7 (15,2%)	7 (15,2%)	4 (8,7%)	1 (2,2%)
12	78	50 (64,1%)	11 (14,1%)	11 (14,1%)	5 (6,4%)	1 (1,3%)	40	22 (55,0%)	10 (25,0%)	7 (17,5%)	1 (2,5%)	0
13	36	18 (50,0%)	7 (19,4%)	7 (19,4%)	4 (11,1%)	0	11	6 (54,5%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	0
14	8	6 (75,0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0	0	-	-	-	-	-	-

Verlaufswerte für den Endpunkt *Atemnot – Schweregrad* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	191	107 (56,0%)	64 (33,5%)	16 (8,4%)	4 (2,1%)	0	181	99 (54,7%)	65 (35,9%)	13 (7,2%)	4 (2,2%)	0
2	175	96 (54,9%)	55 (31,4%)	20 (11,4%)	3 (1,7%)	1 (0,6%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	159	86 (54,1%)	52 (32,7%)	19 (11,9%)	2 (1,3%)	0	167	67 (40,1%)	68 (40,7%)	28 (16,8%)	4 (2,4%)	0
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20	6 (30,0%)	7 (35,0%)	4 (20,0%)	3 (15,0%)	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	157	62 (39,5%)	61 (38,9%)	28 (17,8%)	5 (3,2%)	1 (0,6%)
6	132	69 (52,3%)	47 (35,6%)	12 (9,1%)	4 (3,0%)	0	137	57 (41,6%)	47 (34,3%)	23 (16,8%)	10 (7,3%)	0
7	132	80 (60,6%)	36 (27,3%)	12 (9,1%)	4 (3,0%)	0	111	49 (44,1%)	35 (31,5%)	23 (20,7%)	3 (2,7%)	1 (0,9%)
8	126	80 (63,5%)	34 (27,0%)	10 (7,9%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	99	40 (40,4%)	38 (38,4%)	18 (18,2%)	3 (3,0%)	0
9	115	68 (59,1%)	42 (36,5%)	2 (1,7%)	3 (2,6%)	0	74	31 (41,9%)	28 (37,8%)	12 (16,2%)	2 (2,7%)	1 (1,4%)
10	101	69 (68,3%)	21 (20,8%)	9 (8,9%)	2 (2,0%)	0	58	30 (51,7%)	20 (34,5%)	6 (10,3%)	2 (3,4%)	0
11	99	57 (57,6%)	27 (27,3%)	12 (12,1%)	3 (3,0%)	0	46	23 (50,0%)	18 (39,1%)	3 (6,5%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)
12	78	42 (53,8%)	26 (33,3%)	7 (9,0%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)	40	22 (55,0%)	14 (35,0%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	0
13	36	24 (66,7%)	7 (19,4%)	4 (11,1%)	0	1 (2,8%)	11	6 (54,5%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	0	0
14	8	5 (62,5%)	2 (25,0%)	0	1 (12,5%)	0	-	-	-	-	-	-

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

Verlaufswerte für den Endpunkt *Atemnot –Beeinträchtigung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	84	26 (31,0%)	41 (48,8%)	11 (13,1%)	5 (6,0%)	1 (1,2%)	82	22 (26,8%)	42 (51,2%)	13 (15,9%)	5 (6,1%)	0
2	79	23 (29,1%)	34 (43,0%)	12 (15,2%)	9 (11,4%)	1 (1,3%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	73	20 (27,4%)	37 (50,7%)	11 (15,1%)	3 (4,1%)	2 (2,7%)	100	29 (29,0%)	43 (43,0%)	19 (19,0%)	9 (9,0%)	0
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	14	4 (28,6%)	7 (50,0%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	95	21 (22,1%)	45 (47,4%)	22 (23,2%)	6 (6,3%)	1 (1,1%)
6	63	13 (20,6%)	37 (58,7%)	10 (15,9%)	2 (3,2%)	1 (1,6%)	80	18 (22,5%)	36 (45,0%)	14 (17,5%)	11 (13,8%)	1 (1,3%)
7	52	12 (23,1%)	29 (55,8%)	7 (13,5%)	3 (5,8%)	1 (1,9%)	62	13 (21,0%)	32 (51,6%)	12 (19,4%)	4 (6,5%)	1 (1,6%)
8	46	14 (30,4%)	24 (52,2%)	5 (10,9%)	1 (2,2%)	2 (4,3%)	59	21 (35,6%)	28 (47,5%)	6 (10,2%)	3 (5,1%)	1 (1,7%)
9	47	19 (40,4%)	20 (42,6%)	6 (12,8%)	2 (4,3%)	0	43	11 (25,6%)	19 (44,2%)	10 (23,3%)	2 (4,7%)	1 (2,3%)
10	32	7 (21,9%)	20 (62,5%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	0	28	10 (35,7%)	14 (50,0%)	3 (10,7%)	1 (3,6%)	0
11	42	14 (33,3%)	18 (42,9%)	6 (14,3%)	4 (9,5%)	0	23	5 (21,7%)	13 (56,5%)	3 (13,0%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)
12	36	8 (22,2%)	19 (52,8%)	6 (16,7%)	3 (8,3%)	0	18	7 (38,9%)	10 (55,6%)	0	1 (5,6%)	0
13	12	0	7 (58,3%)	3 (25,0%)	2 (16,7%)	0	5	3 (60,0%)	0	1 (20,0%)	1 (20,0%)	0
14	3	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0	1 (33,3%)	0	-	-	-	-	-	-

Verlaufswerte für den Endpunkt *Schwindel – Schweregrad* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	191	136 (71,2%)	42 (22,0%)	7 (3,7%)	5 (2,6%)	1 (0,5%)	181	145 (80,1%)	31 (17,1%)	4 (2,2%)	1 (0,6%)	0
2	175	138 (78,9%)	26 (14,9%)	9 (5,1%)	2 (1,1%)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	159	119 (74,8%)	27 (17,0%)	9 (5,7%)	3 (1,9%)	1 (0,6%)	167	105 (62,9%)	47 (28,1%)	14 (8,4%)	1 (0,6%)	0
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20	9 (45,0%)	10 (50,0%)	1 (5,0%)	0	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	157	99 (63,1%)	48 (30,6%)	6 (3,8%)	4 (2,5%)	0
6	132	100 (75,8%)	25 (18,9%)	6 (4,5%)	0	1 (0,8%)	137	94 (68,6%)	32 (23,4%)	9 (6,6%)	2 (1,5%)	0
7	132	116 (87,9%)	10 (7,6%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)	0	111	72 (64,9%)	27 (24,3%)	9 (8,1%)	3 (2,7%)	0
8	126	104 (82,5%)	18 (14,3%)	4 (3,2%)	0	0	99	70 (70,7%)	19 (19,2%)	5 (5,1%)	5 (5,1%)	0
9	115	86 (74,8%)	21 (18,3%)	8 (7,0%)	0	0	74	49 (66,2%)	24 (32,4%)	1 (1,4%)	0	0
10	101	81 (80,2%)	14 (13,9%)	6 (5,9%)	0	0	58	41 (70,7%)	12 (20,7%)	3 (5,2%)	2 (3,4%)	0
11	99	83 (83,8%)	13 (13,1%)	3 (3,0%)	0	0	46	31 (67,4%)	11 (23,9%)	3 (6,5%)	1 (2,2%)	0
12	78	57 (73,1%)	19 (24,4%)	2 (2,6%)	0	0	40	29 (72,5%)	10 (25,0%)	1 (2,5%)	0	0
13	36	30 (83,3%)	5 (13,9%)	1 (2,8%)	0	0	11	6 (54,5%)	4 (36,4%)	0	1 (9,1%)	0
14	8	6 (75,0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0	0	-	-	-	-	-	-

Verlaufswerte für den Endpunkt *Schwindel – Beeinträchtigung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	55	18 (32,7%)	28 (50,9%)	5 (9,1%)	3 (5,5%)	1 (1,8%)	36	12 (33,3%)	20 (55,6%)	3 (8,3%)	1 (2,8%)	0
2	37	10 (27,0%)	18 (48,6%)	6 (16,2%)	3 (8,1%)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	40	12 (30,0%)	18 (45,0%)	6 (15,0%)	2 (5,0%)	2 (5,0%)	63	16 (25,4%)	38 (60,3%)	8 (12,7%)	1 (1,6%)	0
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	11	3 (27,3%)	5 (45,5%)	3 (27,3%)	0	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	58	11 (19,0%)	39 (67,2%)	5 (8,6%)	2 (3,4%)	1 (1,7%)
6	32	6 (18,8%)	21 (65,6%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	0	43	7 (16,3%)	29 (67,4%)	6 (14,0%)	1 (2,3%)	0
7	16	5 (31,3%)	6 (37,5%)	2 (12,5%)	3 (18,8%)	0	39	8 (20,5%)	22 (56,4%)	7 (17,9%)	2 (5,1%)	0
8	22	4 (18,2%)	15 (68,2%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	0	29	6 (20,7%)	13 (44,8%)	5 (17,2%)	4 (13,8%)	1 (3,4%)
9	29	9 (31,0%)	14 (48,3%)	4 (13,8%)	2 (6,9%)	0	25	11 (44,0%)	13 (52,0%)	1 (4,0%)	0	0
10	20	5 (25,0%)	11 (55,0%)	4 (20,0%)	0	0	17	4 (23,5%)	9 (52,9%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	0
11	16	4 (25,0%)	9 (56,3%)	2 (12,5%)	1 (6,3%)	0	15	5 (33,3%)	8 (53,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0
12	21	3 (14,3%)	14 (66,7%)	4 (19,0%)	0	0	11	4 (36,4%)	7 (63,6%)	0	0	0
13	6	0	5 (83,3%)	0	1 (16,7%)	0	5	1 (20,0%)	3 (60,0%)	0	1 (20,0%)	0
14	2	1 (50,0%)	0	1 (50,0%)	0	0	-	-	-	-	-	-

Verlaufswerte für den Endpunkt *Kopfschmerzen – Häufigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	191	106 (55,5%)	57 (29,8%)	19 (9,9%)	6 (3,1%)	3 (1,6%)	181	105 (58,0%)	52 (28,7%)	19 (10,5%)	4 (2,2%)	1 (0,6%)
2	175	86 (49,1%)	63 (36,0%)	18 (10,3%)	6 (3,4%)	2 (1,1%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	159	90 (56,6%)	40 (25,2%)	22 (13,8%)	7 (4,4%)	0	167	92 (55,1%)	44 (26,3%)	22 (13,2%)	8 (4,8%)	1 (0,6%)
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20	9 (45,0%)	10 (50,0%)	1 (5,0%)	0	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	157	88 (56,1%)	44 (28,0%)	22 (14,0%)	3 (1,9%)	0
6	132	78 (59,1%)	33 (25,0%)	15 (11,4%)	6 (4,5%)	0	137	91 (66,4%)	26 (19,0%)	17 (12,4%)	2 (1,5%)	1 (0,7%)
7	132	81 (61,4%)	39 (29,5%)	8 (6,1%)	4 (3,0%)	0	111	59 (53,2%)	33 (29,7%)	17 (15,3%)	2 (1,8%)	0
8	126	82 (65,1%)	35 (27,8%)	9 (7,1%)	0	0	99	59 (59,6%)	20 (20,2%)	14 (14,1%)	6 (6,1%)	0
9	115	74 (64,3%)	23 (20,0%)	17 (14,8%)	1 (0,9%)	0	74	41 (55,4%)	13 (17,6%)	15 (20,3%)	4 (5,4%)	1 (1,4%)
10	101	64 (63,4%)	28 (27,7%)	7 (6,9%)	2 (2,0%)	0	58	31 (53,4%)	14 (24,1%)	11 (19,0%)	2 (3,4%)	0
11	99	67 (67,7%)	21 (21,2%)	11 (11,1%)	0	0	46	24 (52,2%)	17 (37,0%)	4 (8,7%)	1 (2,2%)	0
12	78	51 (65,4%)	19 (24,4%)	5 (6,4%)	3 (3,8%)	0	40	23 (57,5%)	8 (20,0%)	6 (15,0%)	3 (7,5%)	0
13	36	24 (66,7%)	7 (19,4%)	4 (11,1%)	0	1 (2,8%)	11	6 (54,5%)	4 (36,4%)	0	1 (9,1%)	0
14	8	4 (50,0%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0	-	-	-	-	-	-

Verlaufswerte für den Endpunkt *Kopfschmerzen – Schweregrad* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	85	4 (4,7%)	54 (63,5%)	17 (20,0%)	8 (9,4%)	2 (2,4%)	76	9 (11,8%)	49 (64,5%)	12 (15,8%)	6 (7,9%)	0
2	89	6 (6,7%)	58 (65,2%)	19 (21,3%)	5 (5,6%)	1 (1,1%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	69	9 (13,0%)	36 (52,2%)	17 (24,6%)	6 (8,7%)	1 (1,4%)	75	5 (6,7%)	44 (58,7%)	20 (26,7%)	6 (8,0%)	0
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	11	2 (18,2%)	7 (63,6%)	2 (18,2%)	0	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	69	3 (4,3%)	46 (66,7%)	14 (20,3%)	6 (8,7%)	0
6	54	3 (5,6%)	36 (66,7%)	11 (20,4%)	4 (7,4%)	0	46	3 (6,5%)	25 (54,3%)	15 (32,6%)	3 (6,5%)	0
7	51	7 (13,7%)	32 (62,7%)	10 (19,6%)	2 (3,9%)	0	52	4 (7,7%)	27 (51,9%)	19 (36,5%)	2 (3,8%)	0
8	44	3 (6,8%)	30 (68,2%)	9 (20,5%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	40	3 (7,5%)	18 (45,0%)	15 (37,5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)
9	41	4 (9,8%)	23 (56,1%)	13 (31,7%)	1 (2,4%)	0	33	0	12 (36,4%)	17 (51,5%)	3 (9,1%)	1 (3,0%)
10	37	2 (5,4%)	23 (62,2%)	11 (29,7%)	1 (2,7%)	0	27	4 (14,8%)	10 (37,0%)	10 (37,0%)	3 (11,1%)	0
11	32	2 (6,3%)	18 (56,3%)	11 (34,4%)	1 (3,1%)	0	22	4 (18,2%)	11 (50,0%)	6 (27,3%)	1 (4,5%)	0
12	27	3 (11,1%)	14 (51,9%)	6 (22,2%)	4 (14,8%)	0	17	0	10 (58,8%)	6 (35,3%)	1 (5,9%)	0
13	12	0	10 (83,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	0	5	1 (20,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	0	0
14	4	0	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0	0	-	-	-	-	-	-

Verlaufswerte für den Endpunkt *Kopfschmerzen – Beeinträchtigung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	85	45 (52,9%)	27 (31,8%)	5 (5,9%)	6 (7,1%)	2 (2,4%)	76	39 (51,3%)	28 (36,8%)	5 (6,6%)	3 (3,9%)	1 (1,3%)
2	89	52 (58,4%)	25 (28,1%)	7 (7,9%)	5 (5,6%)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	69	35 (50,7%)	21 (30,4%)	7 (10,1%)	5 (7,2%)	1 (1,4%)	75	31 (41,3%)	32 (42,7%)	7 (9,3%)	4 (5,3%)	1 (1,3%)
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	11	4 (36,4%)	6 (54,5%)	1 (9,1%)	0	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	69	35 (50,7%)	28 (40,6%)	4 (5,8%)	2 (2,9%)	0
6	54	22 (40,7%)	22 (40,7%)	7 (13,0%)	2 (3,7%)	1 (1,9%)	46	19 (41,3%)	18 (39,1%)	6 (13,0%)	2 (4,3%)	1 (2,2%)
7	51	27 (52,9%)	17 (33,3%)	6 (11,8%)	1 (2,0%)	0	52	21 (40,4%)	24 (46,2%)	4 (7,7%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)
8	44	21 (47,7%)	19 (43,2%)	2 (4,5%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	40	12 (30,0%)	19 (47,5%)	5 (12,5%)	2 (5,0%)	2 (5,0%)
9	41	14 (34,1%)	17 (41,5%)	9 (22,0%)	1 (2,4%)	0	33	7 (21,2%)	17 (51,5%)	9 (27,3%)	0	0
10	37	20 (54,1%)	13 (35,1%)	4 (10,8%)	0	0	27	10 (37,0%)	10 (37,0%)	5 (18,5%)	2 (7,4%)	0
11	32	10 (31,3%)	17 (53,1%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	0	22	10 (45,5%)	10 (45,5%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	0
12	27	7 (25,9%)	14 (51,9%)	3 (11,1%)	3 (11,1%)	0	17	4 (23,5%)	10 (58,8%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)	0
13	12	5 (41,7%)	6 (50,0%)	0	1 (8,3%)	0	5	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	0	0
14	4	2 (50,0%)	0	1 (25,0%)	1 (25,0%)	0	-	-	-	-	-	-

Verlaufswerte für den Endpunkt *Fatigue – Schweregrad* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	191	39 (20,4%)	80 (41,9%)	52 (27,2%)	18 (9,4%)	2 (1,0%)	181	43 (23,8%)	79 (43,6%)	40 (22,1%)	16 (8,8%)	3 (1,7%)
2	175	44 (25,1%)	72 (41,1%)	41 (23,4%)	15 (8,6%)	3 (1,7%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	159	37 (23,3%)	68 (42,8%)	44 (27,7%)	8 (5,0%)	2 (1,3%)	167	26 (15,6%)	59 (35,3%)	60 (35,9%)	19 (11,4%)	3 (1,8%)
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20	2 (10,0%)	7 (35,0%)	9 (45,0%)	1 (5,0%)	1 (5,0%)
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	157	30 (19,1%)	58 (36,9%)	50 (31,8%)	17 (10,8%)	2 (1,3%)
6	132	18 (13,6%)	63 (47,7%)	37 (28,0%)	12 (9,1%)	2 (1,5%)	137	27 (19,7%)	54 (39,4%)	35 (25,5%)	20 (14,6%)	1 (0,7%)
7	132	42 (31,8%)	57 (43,2%)	23 (17,4%)	10 (7,6%)	0	111	26 (23,4%)	41 (36,9%)	27 (24,3%)	15 (13,5%)	2 (1,8%)
8	126	39 (31,0%)	61 (48,4%)	20 (15,9%)	5 (4,0%)	1 (0,8%)	99	19 (19,2%)	43 (43,4%)	25 (25,3%)	10 (10,1%)	2 (2,0%)
9	115	37 (32,2%)	50 (43,5%)	23 (20,0%)	5 (4,3%)	0	74	15 (20,3%)	25 (33,8%)	27 (36,5%)	6 (8,1%)	1 (1,4%)
10	101	39 (38,6%)	44 (43,6%)	12 (11,9%)	6 (5,9%)	0	58	11 (19,0%)	23 (39,7%)	16 (27,6%)	8 (13,8%)	0
11	99	40 (40,4%)	40 (40,4%)	15 (15,2%)	4 (4,0%)	0	46	7 (15,2%)	17 (37,0%)	16 (34,8%)	5 (10,9%)	1 (2,2%)
12	78	33 (42,3%)	29 (37,2%)	13 (16,7%)	3 (3,8%)	0	40	8 (20,0%)	21 (52,5%)	9 (22,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
13	36	13 (36,1%)	14 (38,9%)	6 (16,7%)	2 (5,6%)	1 (2,8%)	11	1 (9,1%)	6 (54,5%)	4 (36,4%)	0	0
14	8	1 (12,5%)	5 (62,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0	-	-	-	-	-	-

Verlaufswerte für den Endpunkt *Fatigue – Beeinträchtigung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	152	24 (15,8%)	69 (45,4%)	30 (19,7%)	24 (15,8%)	5 (3,3%)	138	19 (13,8%)	75 (54,3%)	26 (18,8%)	15 (10,9%)	3 (2,2%)
2	131	21 (16,0%)	57 (43,5%)	33 (25,2%)	16 (12,2%)	4 (3,1%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	122	17 (13,9%)	66 (54,1%)	23 (18,9%)	12 (9,8%)	4 (3,3%)	142	18 (12,7%)	58 (40,8%)	41 (28,9%)	21 (14,8%)	4 (2,8%)
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	18	2 (11,1%)	9 (50,0%)	5 (27,8%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	127	19 (15,0%)	54 (42,5%)	31 (24,4%)	19 (15,0%)	4 (3,1%)
6	114	18 (15,8%)	53 (46,5%)	31 (27,2%)	8 (7,0%)	4 (3,5%)	110	16 (14,5%)	45 (40,9%)	33 (30,0%)	15 (13,6%)	1 (0,9%)
7	90	12 (13,3%)	50 (55,6%)	15 (16,7%)	12 (13,3%)	1 (1,1%)	85	10 (11,8%)	36 (42,4%)	19 (22,4%)	15 (17,6%)	5 (5,9%)
8	87	18 (20,7%)	48 (55,2%)	13 (14,9%)	7 (8,0%)	1 (1,1%)	80	15 (18,8%)	34 (42,5%)	20 (25,0%)	9 (11,3%)	2 (2,5%)
9	78	19 (24,4%)	35 (44,9%)	18 (23,1%)	5 (6,4%)	1 (1,3%)	59	5 (8,5%)	26 (44,1%)	23 (39,0%)	3 (5,1%)	2 (3,4%)
10	62	10 (16,1%)	38 (61,3%)	9 (14,5%)	5 (8,1%)	0	47	6 (12,8%)	24 (51,1%)	9 (19,1%)	8 (17,0%)	0
11	59	8 (13,6%)	38 (64,4%)	8 (13,6%)	4 (6,8%)	1 (1,7%)	39	6 (15,4%)	17 (43,6%)	11 (28,2%)	5 (12,8%)	0
12	45	6 (13,3%)	29 (64,4%)	8 (17,8%)	2 (4,4%)	0	32	7 (21,9%)	18 (56,3%)	6 (18,8%)	0	1 (3,1%)
13	23	3 (13,0%)	12 (52,2%)	6 (26,1%)	2 (8,7%)	0	10	2 (20,0%)	5 (50,0%)	3 (30,0%)	0	0
14	7	1 (14,3%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0	-	-	-	-	-	-

Verlaufswerte für den Endpunkt *Ausschlag – Auftreten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CARTITUDE-4

CARTITUDE-4												
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel						DPd/PVd					
	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	N	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig
ITT-Population	208						211					
1	191	180 (94,2%)	11 (5,8%)	0	0	0	181	172 (95,0%)	9 (5,0%)	0	0	0
2	175	165 (94,3%)	10 (5,7%)	0	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	159	146 (91,8%)	13 (8,2%)	0	0	0	167	150 (89,8%)	17 (10,2%)	0	0	0
4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20	19 (95,0%)	1 (5,0%)	0	0	0
5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	157	144 (91,7%)	13 (8,3%)	0	0	0
6	132	128 (97,0%)	4 (3,0%)	0	0	0	137	127 (92,7%)	10 (7,3%)	0	0	0
7	132	125 (94,7%)	7 (5,3%)	0	0	0	111	97 (87,4%)	14 (12,6%)	0	0	0
8	126	116 (92,1%)	10 (7,9%)	0	0	0	99	89 (89,9%)	10 (10,1%)	0	0	0
9	115	100 (87,0%)	15 (13,0%)	0	0	0	74	72 (97,3%)	2 (2,7%)	0	0	0
10	101	92 (91,1%)	9 (8,9%)	0	0	0	58	55 (94,8%)	3 (5,2%)	0	0	0
11	99	91 (91,9%)	8 (8,1%)	0	0	0	46	43 (93,5%)	3 (6,5%)	0	0	0
12	78	72 (92,3%)	6 (7,7%)	0	0	0	40	37 (92,5%)	3 (7,5%)	0	0	0
13	36	31 (86,1%)	5 (13,9%)	0	0	0	11	11 (100,0%)	0	0	0	0
14	8	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0	0	0	-	-	-	-	-	-

Verträglichkeit – PRO-CTCAE – ResponderanalysenErgebnisse für Verträglichkeit – *PRO-CTCAE Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
Übelkeit								
Häufigkeit	34/208 (16,3%)	NA [NA; NA]	20/211 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,05; 3,42] p=0,0324	1,75 [1,04; 2,95] p=0,0351	7,10% [0,60%; 13,50%] p=0,0310	1,64 [0,94; 2,86] p=0,0817
Schweregrad	15/208 (7,2%)	NA [NA; NA]	6/211 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,02; 6,95] p=0,0376	2,54 [1,01; 6,37] p=0,0467	4,40% [0,20%; 8,60%] p=0,0388	2,13 [0,82; 5,53] p=0,1198
Erbrechen								
Häufigkeit	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/211 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,21 [0,84; 12,29] p=0,0736	3,05 [0,84; 11,01] p=0,0887	2,90% [-0,30%; 6,10%] p=0,0721	2,98 [0,80; 11,00] p=0,1023
Schweregrad	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/211 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [0,10%; 3,90%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA
Diarrhoe								
Häufigkeit	68/208 (32,7%)	NA [NA; NA]	63/211 (29,9%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,76; 1,73] p=0,5129	1,10 [0,82; 1,47] p=0,5161	3,00% [-6,00%; 12,00%] p=0,5151	1,05 [0,74; 1,48] p=0,7931
Atemnot								
Schweregrad	56/208 (26,9%)	NA [NA; NA]	40/211 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,99; 2,48] p=0,0506	1,43 [0,99; 2,06] p=0,0548	8,10% [0,00%; 16,20%] p=0,0511	1,16 [0,77; 1,75] p=0,4864
Beeinträchtigung	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	28/211 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,61; 1,84] p=0,8488	1,05 [0,64; 1,71] p=0,8496	0,60% [-6,00%; 7,30%] p=0,8494	0,92 [0,55; 1,56] p=0,7694

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

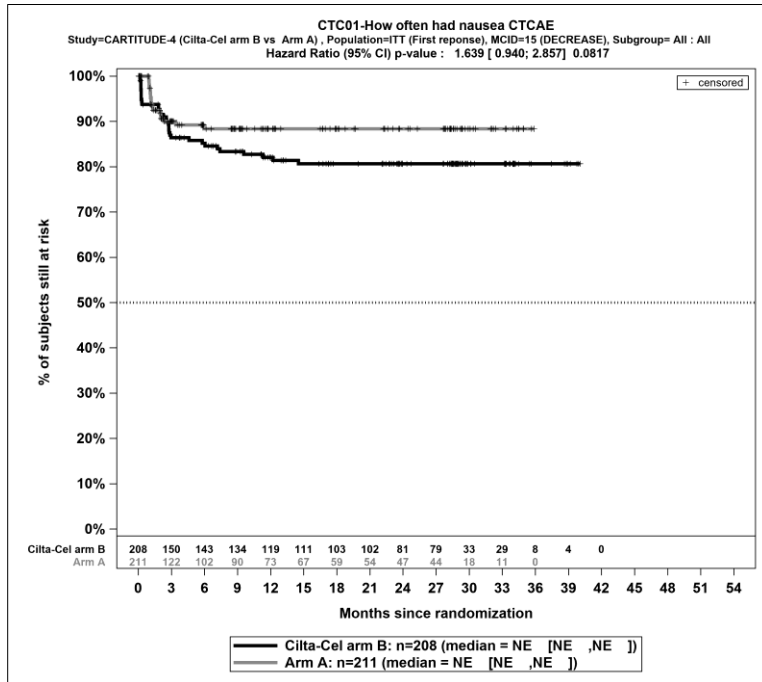
	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwindel								
Schweregrad	41/208 (19,7%)	NA [NA; NA]	26/211 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,05; 3,13] p=0,0317	1,63 [1,04; 2,54] p=0,0327	7,70% [0,80%; 14,60%] p=0,0297	1,48 [0,90; 2,44] p=0,1193
Beeinträchtigung	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	7/211 (3,3%)	NA [NA; NA]	2,63 [1,07; 6,51] p=0,0311	2,49 [1,06; 5,86] p=0,0371	4,90% [0,50%; 9,40%] p=0,0299	2,05 [0,84; 4,98] p=0,1127
Kopfschmerzen								
Häufigkeit	68/208 (32,7%)	NA [29,80; NA]	48/211 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,65 [1,07; 2,54] p=0,0241	1,43 [1,04; 1,97] p=0,0255	9,90% [1,40%; 18,50%] p=0,0231	1,22 [0,84; 1,77] p=0,2973
Schweregrad	32/208 (15,4%)	NA [NA; NA]	23/211 (10,9%)	37,06 [NA; NA]	1,50 [0,84; 2,65] p=0,1674	1,42 [0,86; 2,36] p=0,1694	4,60% [-1,90%; 11,10%] p=0,1657	1,12 [0,65; 1,92] p=0,6933
Beeinträchtigung	28/208 (13,5%)	NA [NA; NA]	26/211 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,63; 1,98] p=0,7008	1,10 [0,67; 1,82] p=0,7003	1,30% [-5,20%; 7,70%] p=0,7003	0,95 [0,56; 1,63] p=0,8629
Fatigue								
Schweregrad	106/208 (51,0%)	11,17 [6,74; 27,89]	65/211 (30,8%)	29,37 [22,87; NA]	2,26 [1,52; 3,35] p<0,0001	1,66 [1,30; 2,13] p<0,0001	20,40% [10,90%; 29,80%] p<0,0001	1,51 [1,10; 2,07] p=0,0107
Beeinträchtigung	80/208 (38,5%)	34,04 [17,91; NA]	51/211 (24,2%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,28; 2,93] p=0,0014	1,61 [1,19; 2,17] p=0,0020	14,60% [5,60%; 23,50%] p=0,0014	1,42 [0,99; 2,03] p=0,0569
Ausschlag								
Auftreten	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	9/211 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,51; 3,13] p=0,6239	1,24 [0,53; 2,93] p=0,6236	1,00% [-3,00%; 5,10%] p=0,6220	1,21 [0,50; 2,93] p=0,6781

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

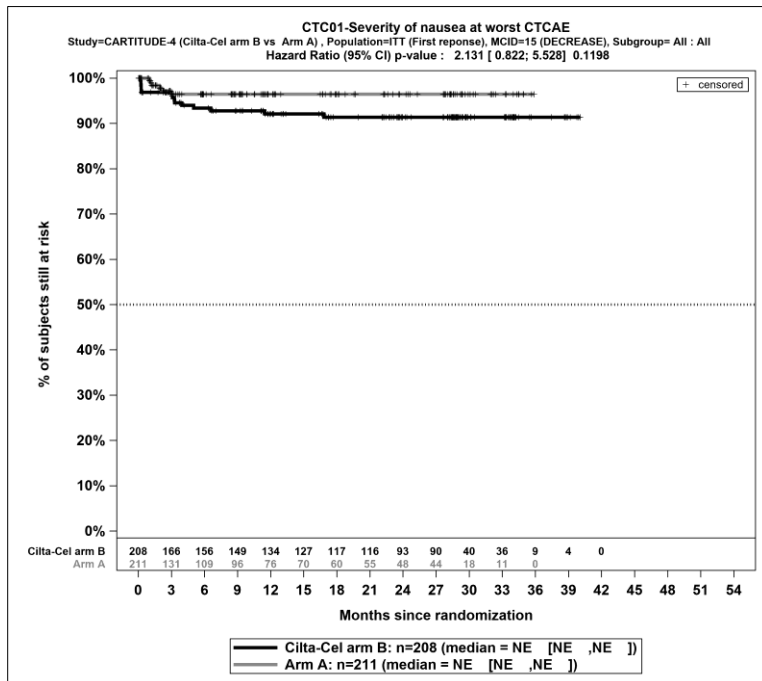
	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
Übelkeit								
Häufigkeit	22/208 (10,6%)	NA [NA; NA]	13/211 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,89; 3,74] p=0,0977	1,74 [0,89; 3,40] p=0,1030	4,50% [-0,80%; 9,80%] p=0,0956	1,28 [0,64; 2,55] p=0,4912
Schweregrad	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/211 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,30; 6,16] p=0,6947	1,34 [0,31; 5,80] p=0,6947	0,50% [-2,00%; 2,90%] p=0,6948	1,03 [0,23; 4,64] p=0,9734
Erbrechen								
Häufigkeit	7/208 (3,4%)	NA [NA; NA]	2/211 (0,9%)	NA [NA; NA]	3,82 [0,74; 19,62] p=0,0874	3,51 [0,76; 16,22] p=0,1073	2,40% [-0,30%; 5,10%] p=0,0849	2,95 [0,61; 14,25] p=0,1786
Schweregrad	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/211 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Diarrhoe								
Häufigkeit	55/208 (26,4%)	NA [NA; NA]	44/211 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,87; 2,11] p=0,1769	1,27 [0,89; 1,82] p=0,1852	5,70% [-2,60%; 14,00%] p=0,1817	0,98 [0,66; 1,47] p=0,9387
Atemnot								
Schweregrad	37/208 (17,8%)	NA [NA; NA]	18/211 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,26; 4,17] p=0,0051	2,10 [1,23; 3,60] p=0,0069	9,30% [2,80%; 15,80%] p=0,0049	1,50 [0,85; 2,66] p=0,1604
Beeinträchtigung	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	9/211 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,45; 2,83] p=0,7957	1,12 [0,47; 2,71] p=0,7958	0,50% [-3,50%; 4,50%] p=0,7959	0,75 [0,30; 1,87] p=0,5400
Schwindel								
Schweregrad	32/208 (15,4%)	NA [NA; NA]	16/211 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,20; 4,34] p=0,0105	2,06 [1,17; 3,63] p=0,0124	8,00% [1,90%; 14,00%] p=0,0096	1,57 [0,85; 2,88] p=0,1466

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

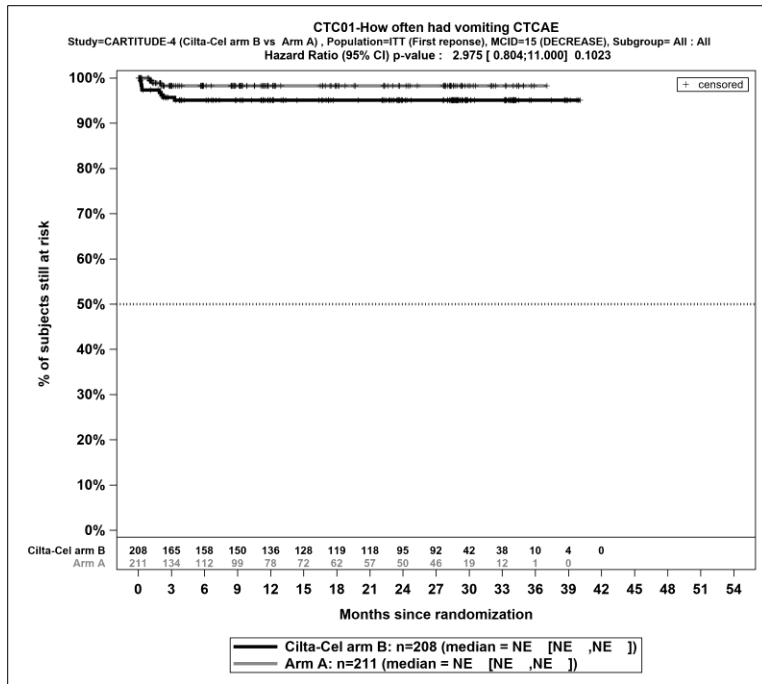
	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Beeinträchtigung	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	3/211 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,20; 5,10] p=0,9809	1,02 [0,21; 4,97] p=0,9809	0,00% [-2,30%; 2,30%] p=0,9809	0,65 [0,13; 3,34] p=0,6034
Kopfschmerzen								
Häufigkeit	47/208 (22,6%)	NA [34,04; NA]	37/211 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,84; 2,21] p=0,2032	1,28 [0,87; 1,89] p=0,2060	5,00% [-2,70%; 12,70%] p=0,2037	0,88 [0,57; 1,37] p=0,5799
Schweregrad	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	12/211 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,35; 1,97] p=0,6835	0,84 [0,37; 1,91] p=0,6830	-0,90% [-5,20%; 3,40%] p=0,6828	0,61 [0,26; 1,44] p=0,2606
Beeinträchtigung	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	9/211 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,56; 3,28] p=0,4924	1,34 [0,58; 3,11] p=0,4938	1,50% [-2,70%; 5,70%] p=0,4934	1,00 [0,41; 2,39] p=0,9922
Fatigue								
Schweregrad	65/208 (31,3%)	34,04 [28,65; NA]	33/211 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,51; 3,87] p=0,0002	2,02 [1,38; 2,95] p=0,0003	15,80% [7,70%; 23,90%] p=0,0001	1,42 [0,93; 2,18] p=0,1055
Beeinträchtigung	33/208 (15,9%)	NA [NA; NA]	23/211 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,88; 2,73] p=0,1254	1,48 [0,89; 2,46] p=0,1309	5,20% [-1,40%; 11,70%] p=0,1257	1,02 [0,60; 1,76] p=0,9286
Ausschlag								
Auftreten	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	8/211 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,43; 3,08] p=0,7787	1,14 [0,45; 2,90] p=0,7781	0,50% [-3,20%; 4,30%] p=0,7774	0,84 [0,32; 2,21] p=0,7273



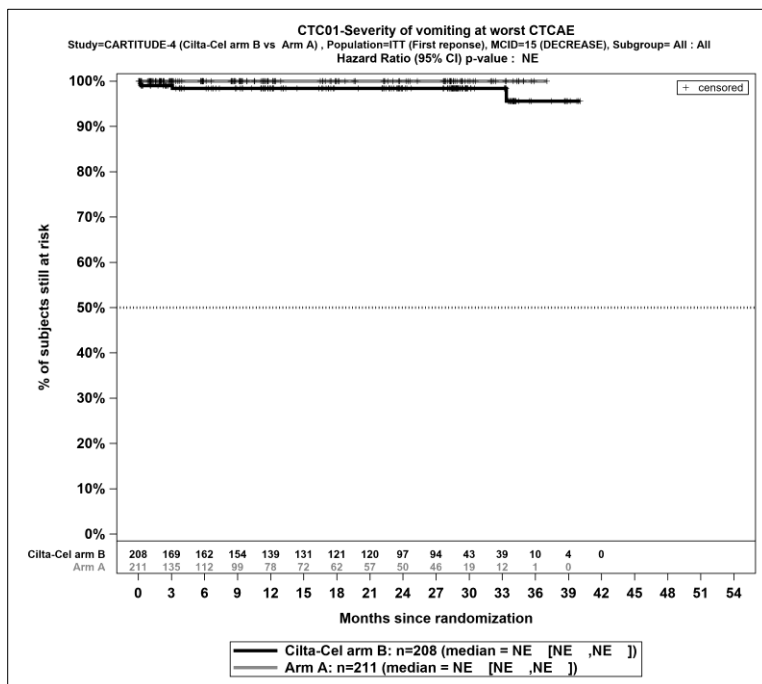
Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit Häufigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



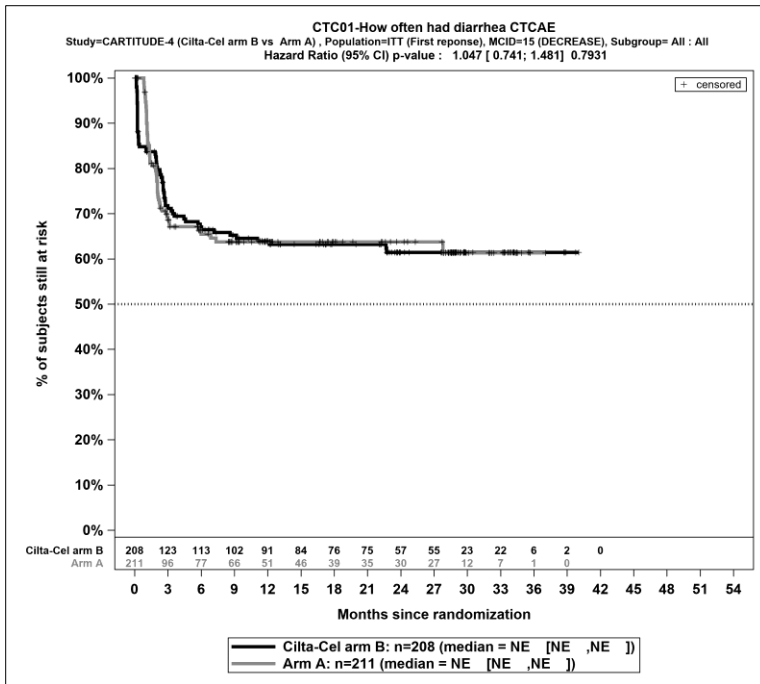
Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit Schweregrad – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



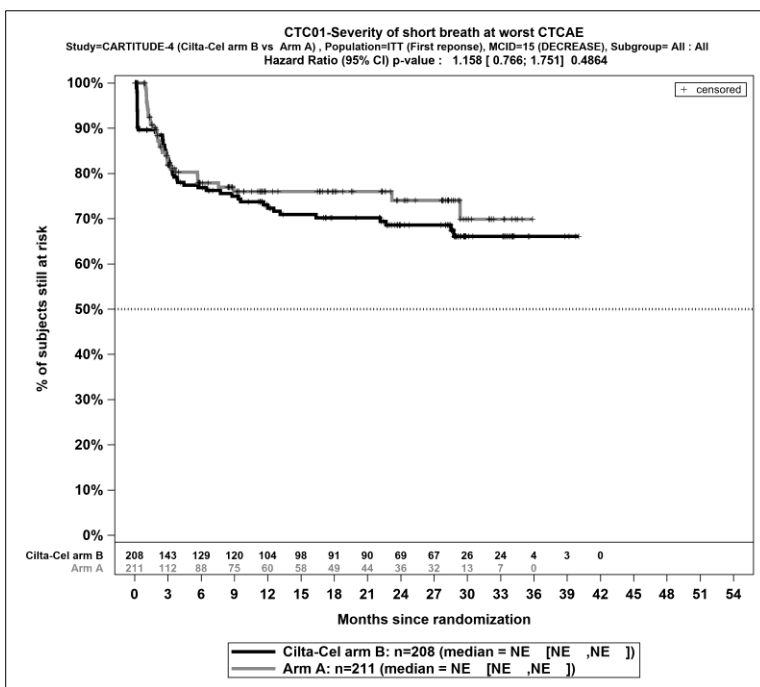
Kaplan-Meier-Kurven für *Erbrechen Häufigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



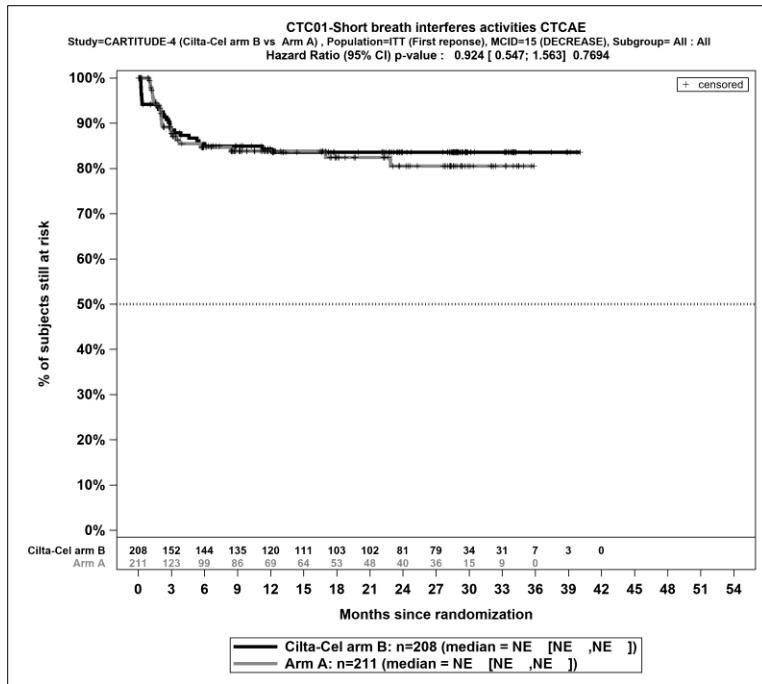
Kaplan-Meier-Kurven für *Erbrechen Schweregrad – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



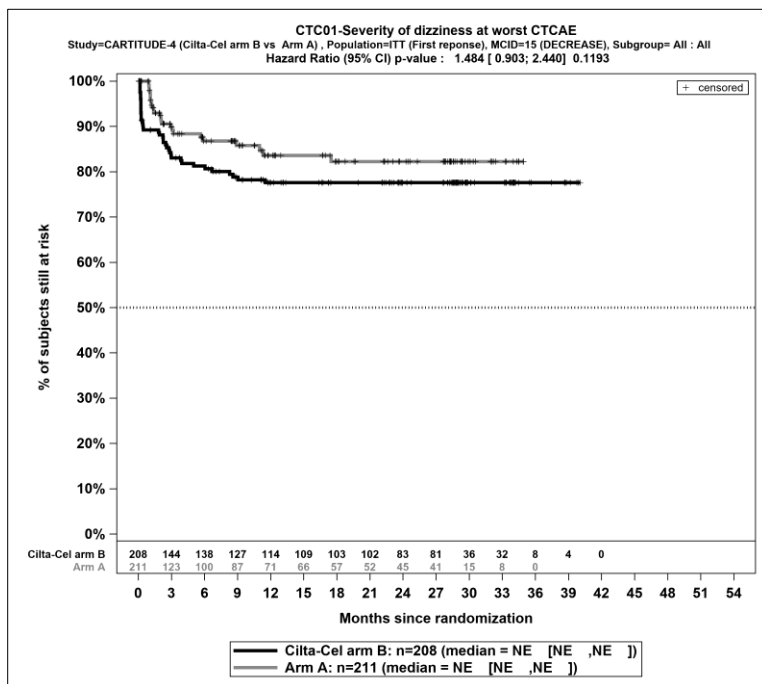
Kaplan-Meier-Kurven für *Diarrhoe Häufigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



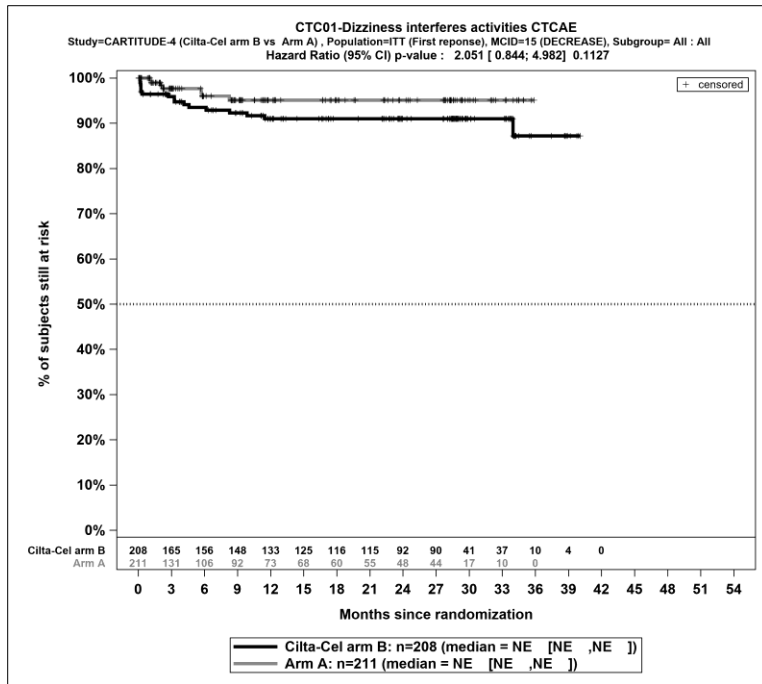
Kaplan-Meier-Kurven für *Atemnot Schweregrad – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



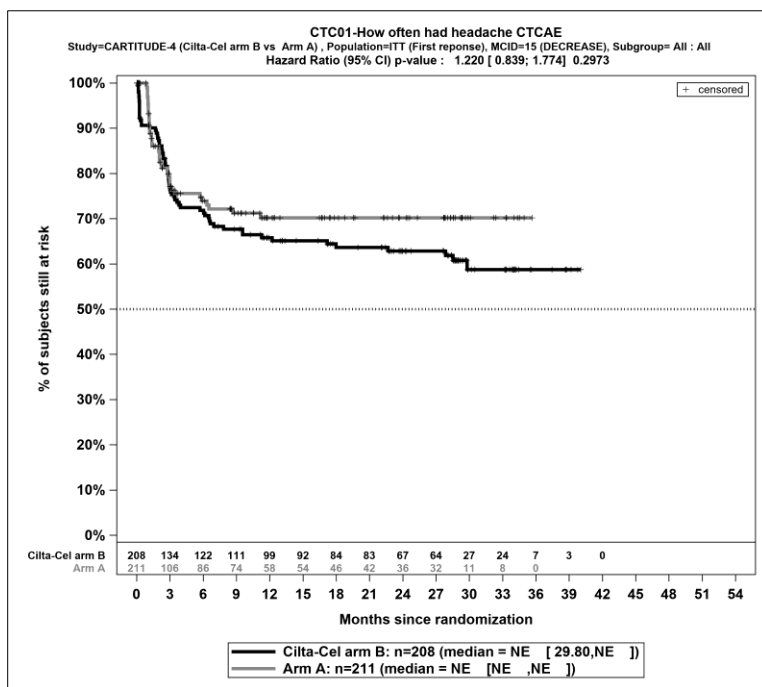
Kaplan-Meier-Kurven für Atemnot Beeinträchtigung – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



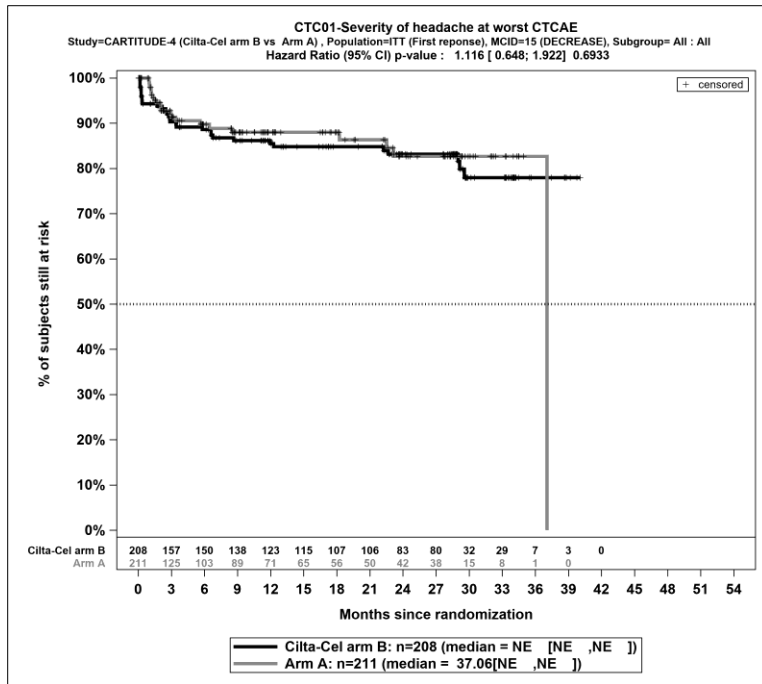
Kaplan-Meier-Kurven für Schwindel Schweregrad – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



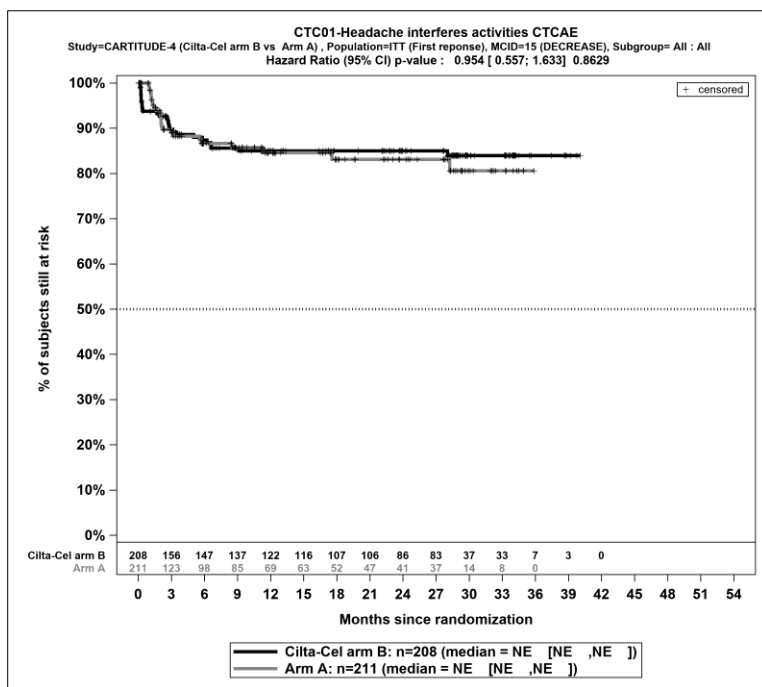
Kaplan-Meier-Kurven für Schwindel Beeinträchtigung – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



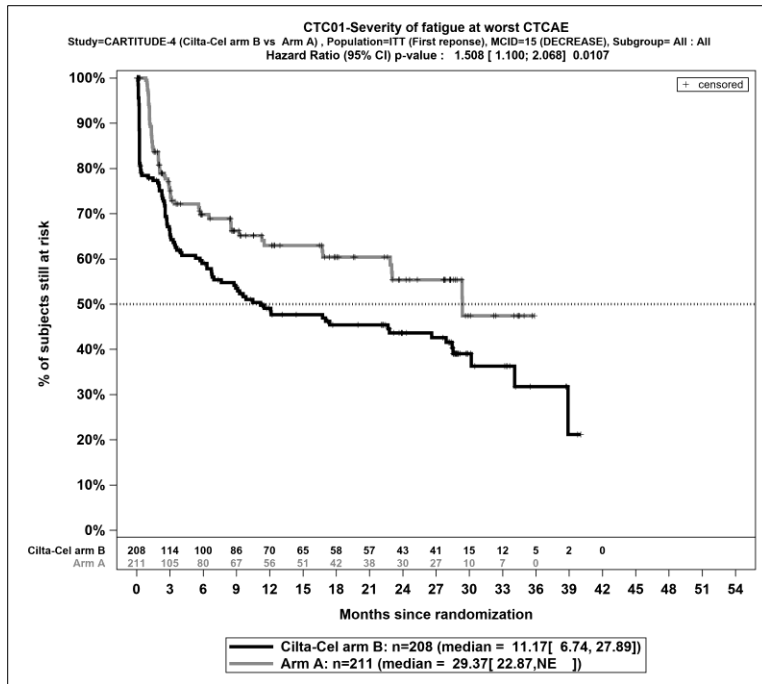
Kaplan-Meier-Kurven für Kopfschmerzen Häufigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



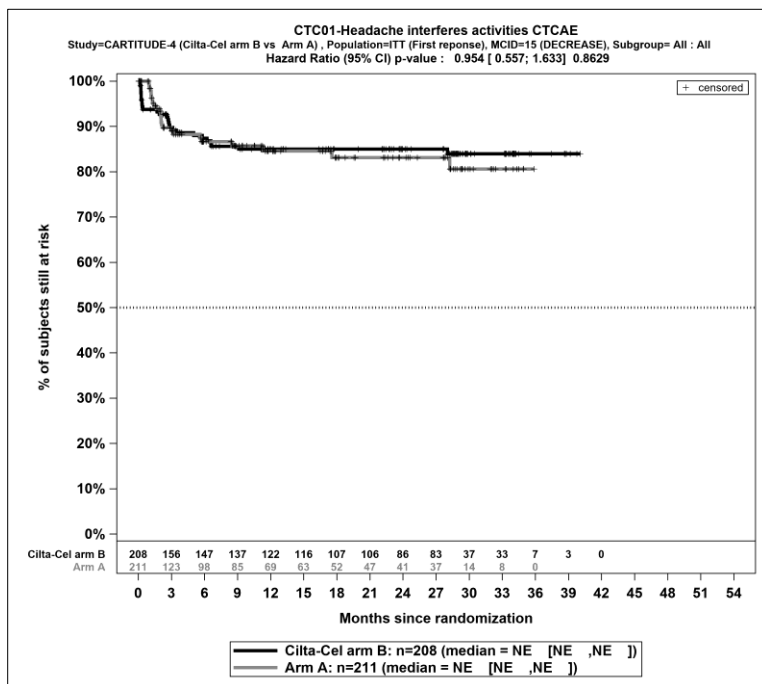
Kaplan-Meier-Kurven für *Kopfschmerzen Schweregrad – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



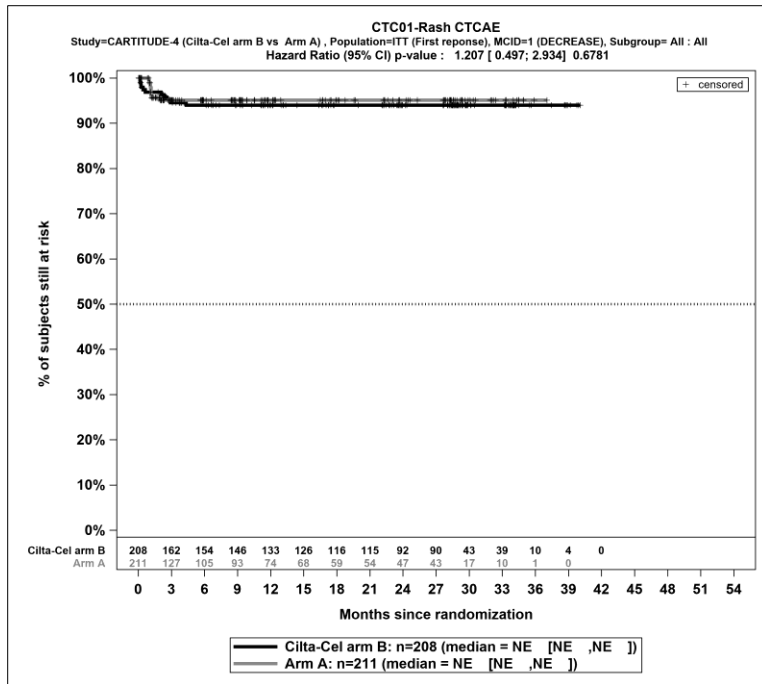
Kaplan-Meier-Kurven für *Kopfschmerzen Beeinträchtigung – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



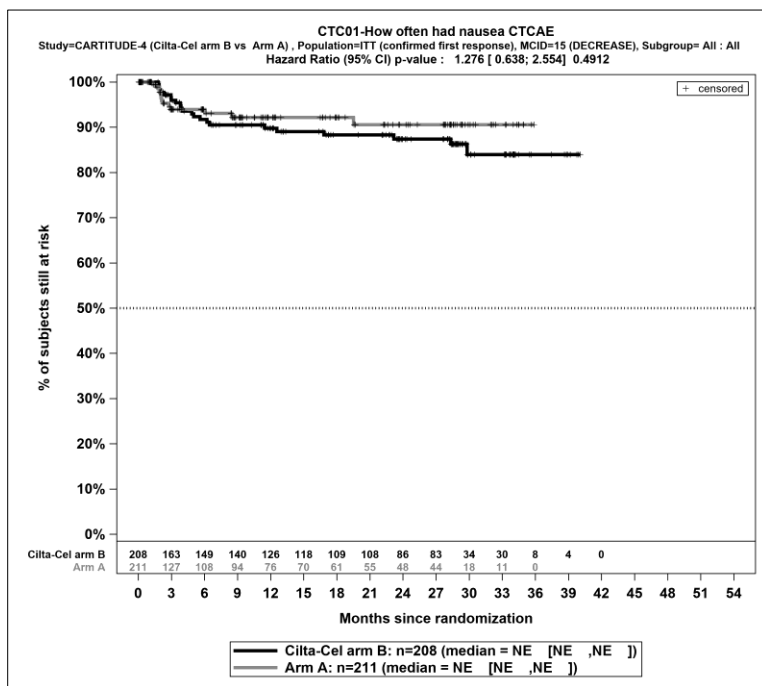
Kaplan-Meier-Kurven für *Fatigue Schweregrad – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



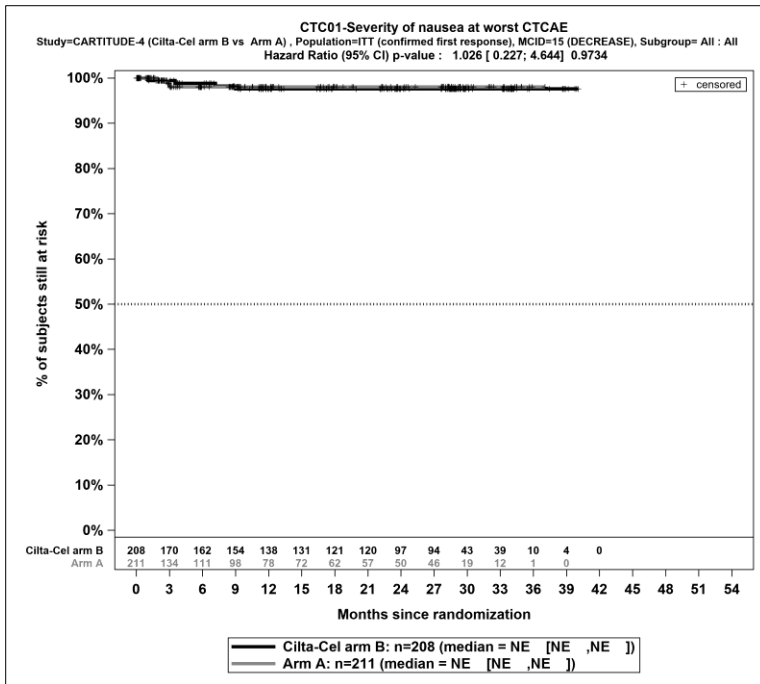
Kaplan-Meier-Kurven für *Fatigue Beeinträchtigung – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



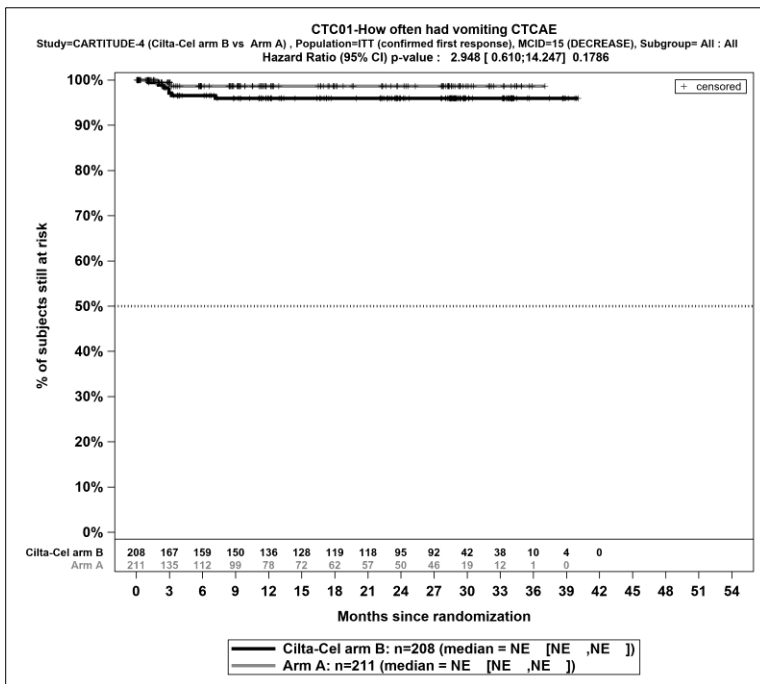
Kaplan-Meier-Kurven für Ausschlag Auftreten – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



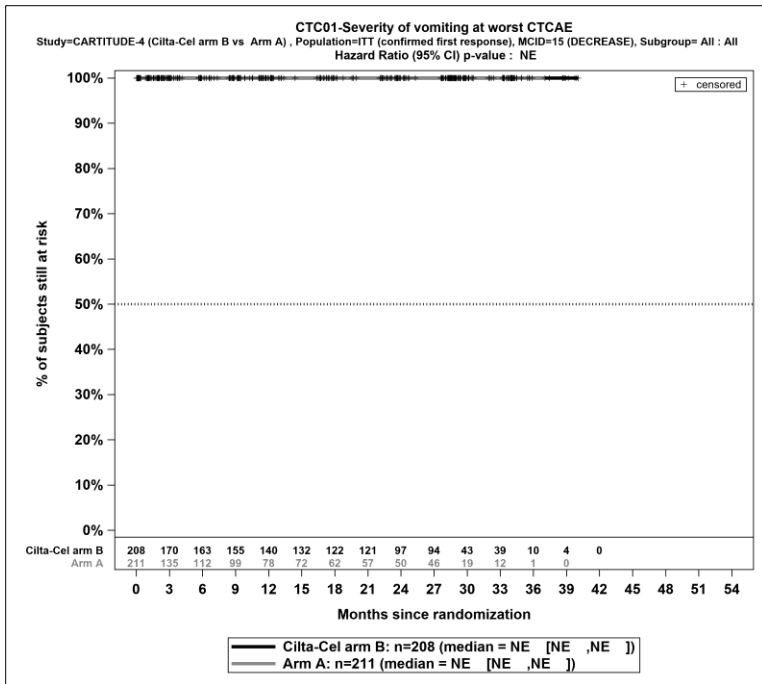
Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit Häufigkeit – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



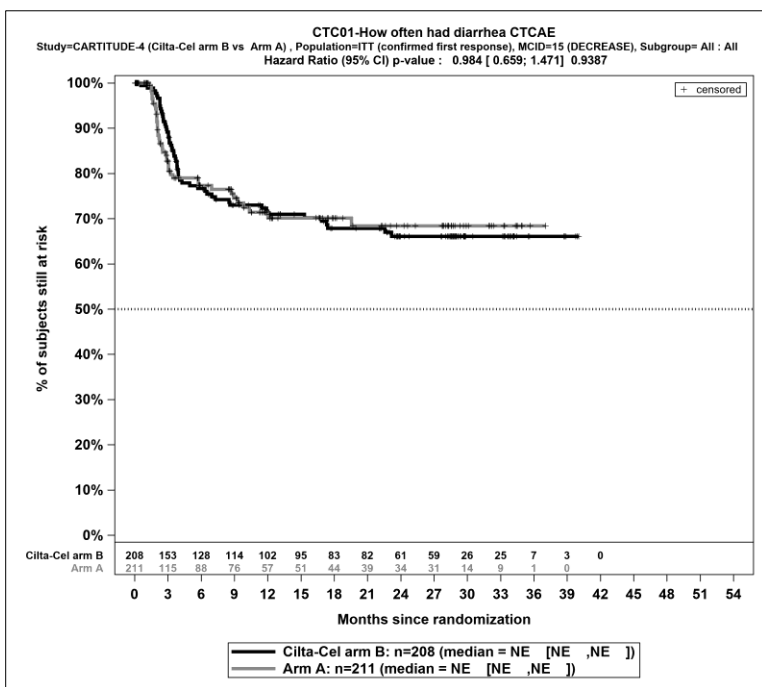
Kaplan-Meier-Kurven für *Übelkeit Schweregrad – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



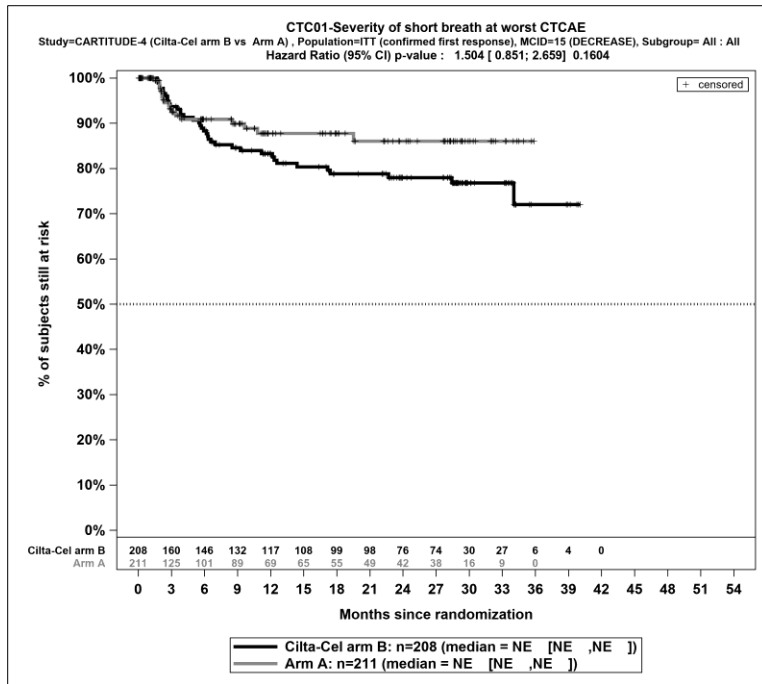
Kaplan-Meier-Kurven für *Erbrechen Häufigkeit – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



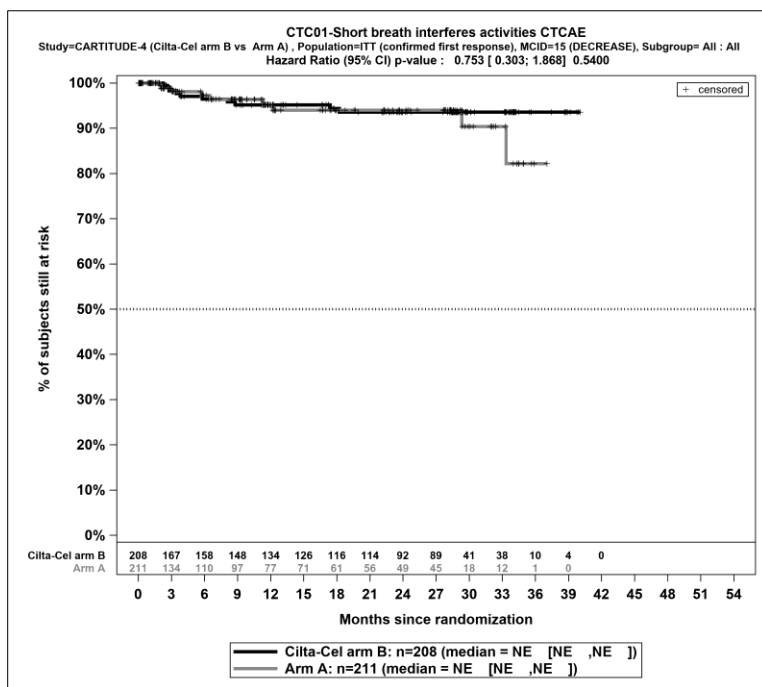
Kaplan-Meier-Kurven für *Erbrechen Schweregrad – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



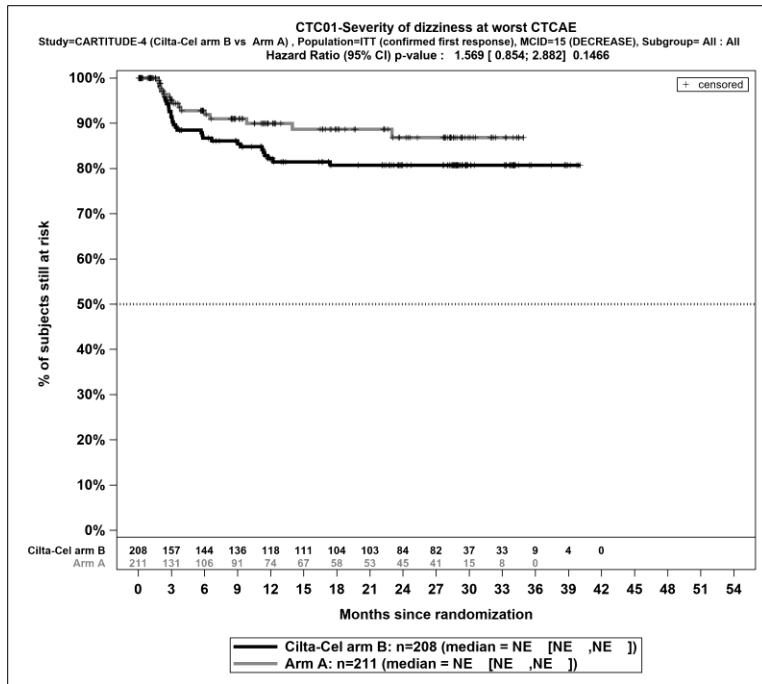
Kaplan-Meier-Kurven für *Diarrhoe Häufigkeit – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



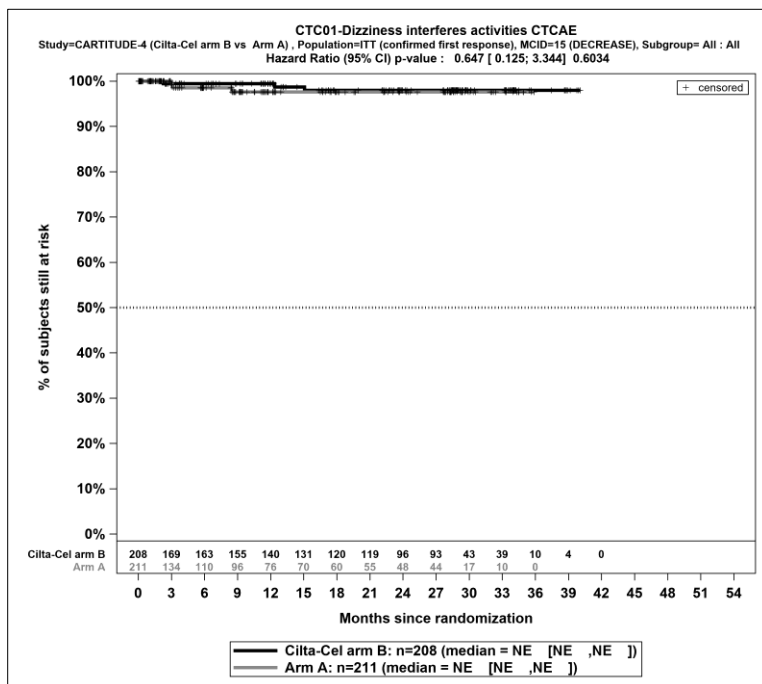
Kaplan-Meier-Kurven für Atemnot Schweregrad – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



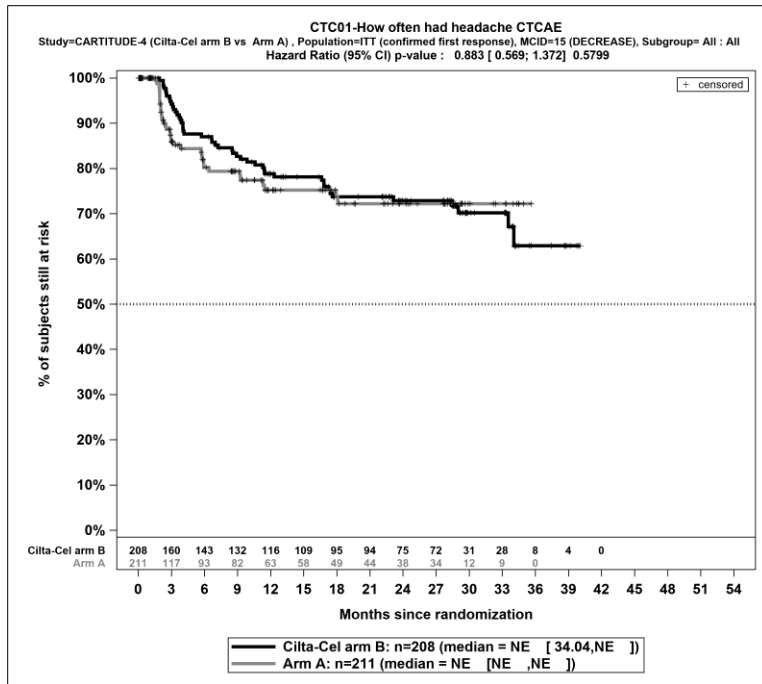
Kaplan-Meier-Kurven für Atemnot Beeinträchtigung – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



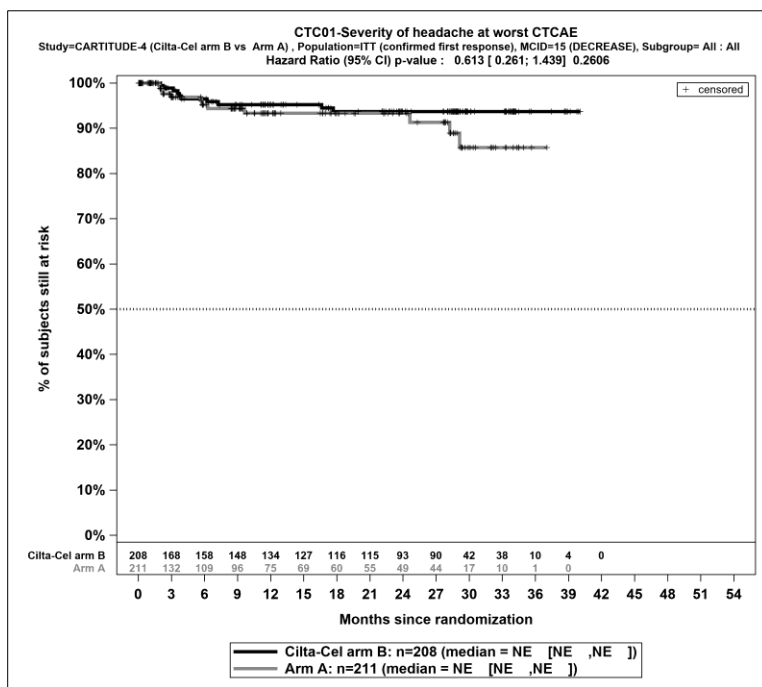
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwindel Schweregrad – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



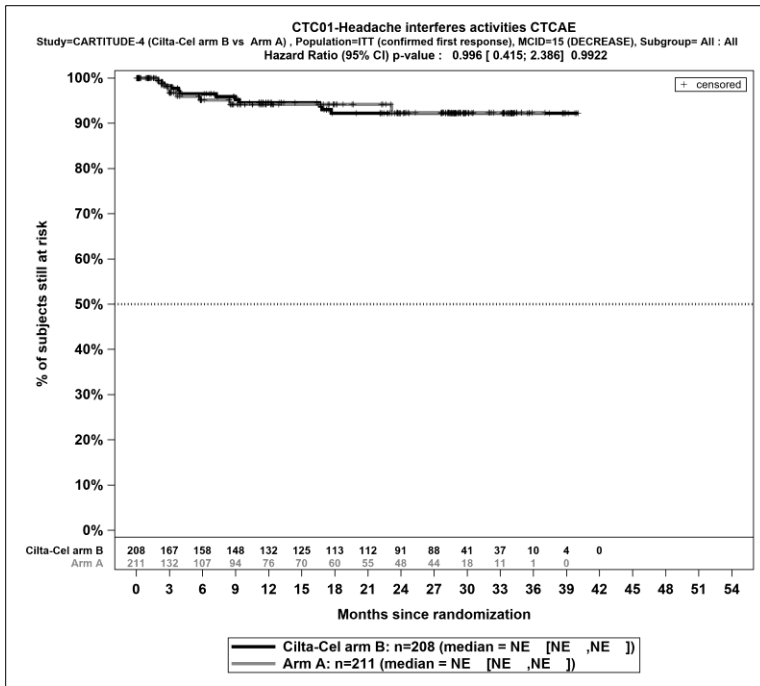
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwindel Beeinträchtigung – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



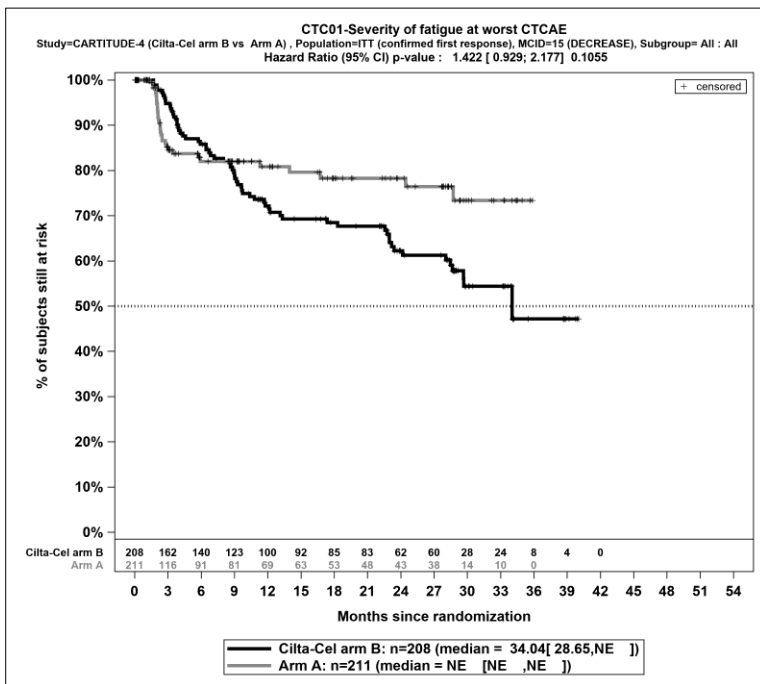
Kaplan-Meier-Kurven für Kopfschmerzen Häufigkeit – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



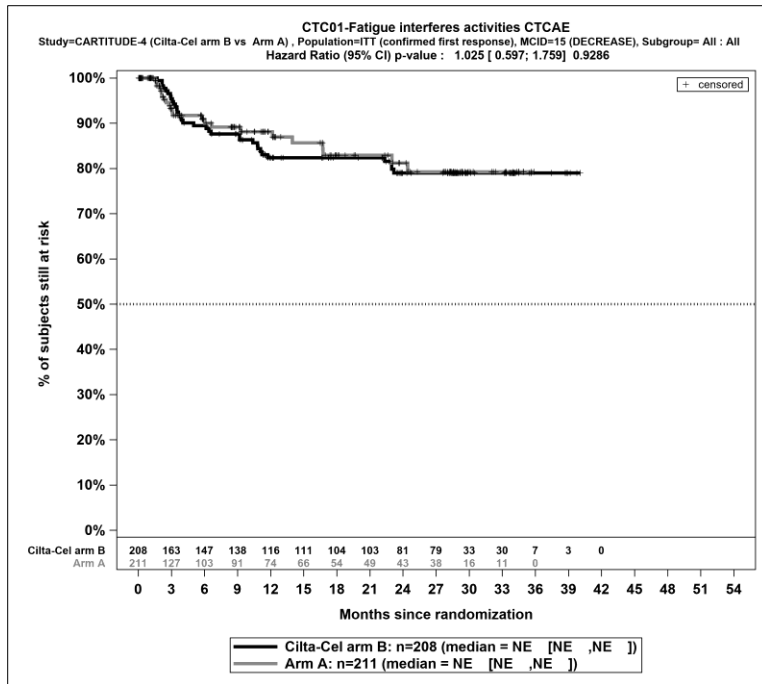
Kaplan-Meier-Kurven für Kopfschmerzen Schweregrad – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



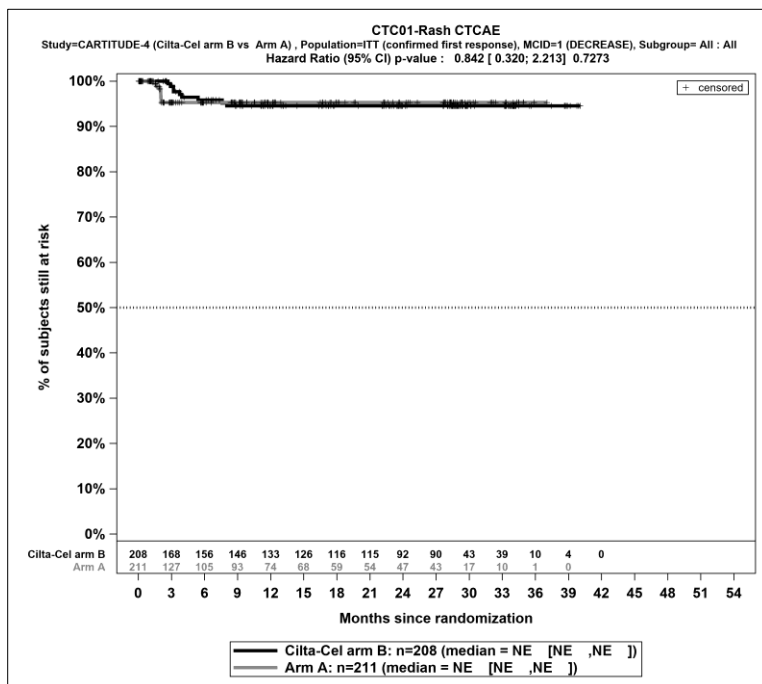
Kaplan-Meier-Kurven für *Kopfschmerzen Beeinträchtigung – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für *Fatigue Schweregrad – Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für *Fatigue Beeinträchtigung – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für *Ausschlag Auftreten – Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4

Ergebnisse für Verträglichkeit – *PRO-CTCAE Verschlechterung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
Übelkeit								
Häufigkeit	70/208 (33,7%)	NA [28,02; NA]	58/211 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,89; 2,05] p=0,1675	1,23 [0,92; 1,64] p=0,1658	6,20% [-2,50%; 15,00%] p=0,1636	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5874
Schweregrad	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	10/211 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,58; 3,14] p=0,4902	1,32 [0,59; 2,96] p=0,4923	1,50% [-2,80%; 5,90%] p=0,4909	1,19 [0,52; 2,71] p=0,6849
Erbrechen								
Häufigkeit	37/208 (17,8%)	NA [NA; NA]	20/211 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,17; 3,76] p=0,0124	1,89 [1,14; 3,16] p=0,0144	8,40% [1,90%; 14,90%] p=0,0115	1,48 [0,85; 2,57] p=0,1623
Schweregrad	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/211 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00% [-0,40%; 2,30%] p=0,1565	NA [NA; NA] NA
Diarrhoe								
Häufigkeit	92/208 (44,2%)	23,13 [6,83; 34,00]	74/211 (35,1%)	18,86 [11,17; NA]	1,48 [1,00; 2,19] p=0,0517	1,27 [1,00; 1,61] p=0,0518	9,40% [0,00%; 18,80%] p=0,0496	1,05 [0,77; 1,43] p=0,7717
Atemnot								
Schweregrad	92/208 (44,2%)	17,68 [6,93; NA]	95/211 (45,0%)	5,88 [3,02; 22,27]	0,98 [0,67; 1,44] p=0,9107	0,99 [0,80; 1,22] p=0,9107	-0,50% [-10,10%; 9,00%] p=0,9106	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0918

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Beeinträchtigung	39/208 (18,8%)	NA [NA; NA]	40/211 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,61; 1,63] p=0,9984	1,00 [0,67; 1,50] p=0,9984	0,00% [-7,50%; 7,60%] p=0,9984	0,87 [0,56; 1,36] p=0,5487
Schwindel								
Schweregrad	66/208 (31,7%)	NA [35,61; NA]	89/211 (42,2%)	6,60 [3,25; 33,35]	0,64 [0,43; 0,95] p=0,0271	0,75 [0,58; 0,97] p=0,0290	-10,40% [-19,50%; -1,20%] p=0,0263	0,47 [0,34; 0,66] p<0,0001
Beeinträchtigung	18/208 (8,7%)	NA [NA; NA]	21/211 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,45; 1,69] p=0,6888	0,89 [0,49; 1,61] p=0,6891	-1,10% [-6,80%; 4,50%] p=0,6895	0,69 [0,36; 1,33] p=0,2686
Kopfschmerzen								
Häufigkeit	76/208 (36,5%)	NA [29,14; NA]	79/211 (37,4%)	16,95 [9,04; NA]	0,96 [0,65; 1,43] p=0,8483	0,98 [0,76; 1,25] p=0,8482	-0,90% [-10,20%; 8,40%] p=0,8483	0,72 [0,52; 0,99] p=0,0457
Schweregrad	26/208 (12,5%)	NA [NA; NA]	31/211 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,48; 1,46] p=0,5324	0,86 [0,53; 1,40] p=0,5321	-2,10% [-8,70%; 4,50%] p=0,5300	0,70 [0,41; 1,19] p=0,1850
Beeinträchtigung	32/208 (15,4%)	NA [NA; NA]	24/211 (11,4%)	NA [34,89; NA]	1,42 [0,80; 2,52] p=0,2266	1,35 [0,83; 2,22] p=0,2285	4,00% [-2,50%; 10,50%] p=0,2243	1,11 [0,65; 1,90] p=0,7042
Fatigue								
Schweregrad	93/208 (44,7%)	23,03 [6,04; NA]	97/211 (46,0%)	6,01 [2,30; 18,86]	0,95 [0,65; 1,40] p=0,8096	0,97 [0,79; 1,20] p=0,8096	-1,20% [-10,80%; 8,40%] p=0,8094	0,77 [0,58; 1,03] p=0,0799
Beeinträchtigung	63/208 (30,3%)	NA [34,20; NA]	75/211 (35,5%)	34,00 [11,43; NA]	0,78 [0,52; 1,18] p=0,2376	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2366	-5,40% [-14,40%; 3,50%] p=0,2342	0,72 [0,51; 1,01] p=0,0597

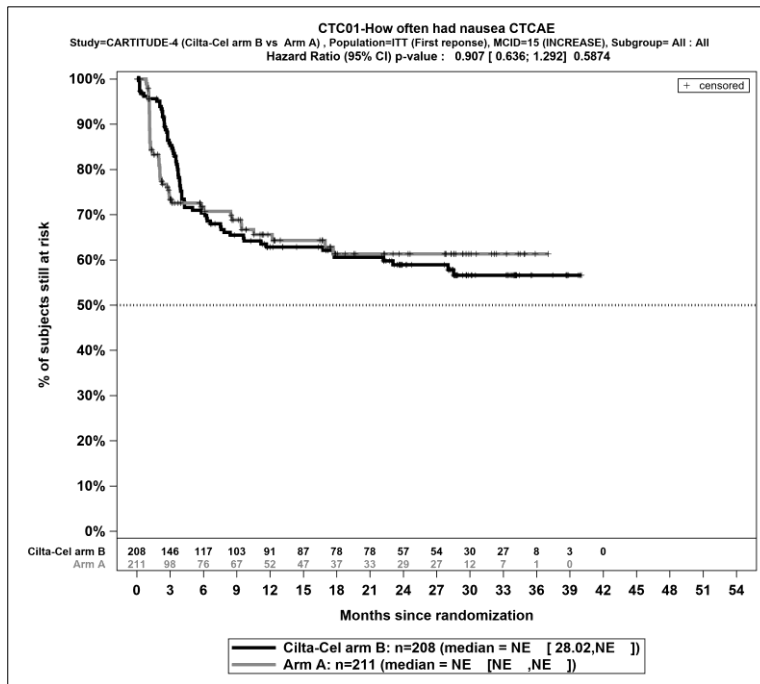
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Ausschlag								
Auftreten	50/208 (24,0%)	NA [33,71; NA]	42/211 (19,9%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,80; 2,04] p=0,3026	1,21 [0,84; 1,73] p=0,3047	4,10% [-3,70%; 12,00%] p=0,3026	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4671
Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
Übelkeit								
Häufigkeit	18/208 (8,7%)	NA [NA; NA]	24/211 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,39; 1,41] p=0,3626	0,76 [0,42; 1,37] p=0,3639	-2,70% [-8,40%; 3,10%] p=0,3596	0,52 [0,28; 0,96] p=0,0355
Schweregrad	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	3/211 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,11; 4,16] p=0,6746	0,69 [0,12; 3,98] p=0,6744	-0,40% [-2,50%; 1,60%] p=0,6722	0,49 [0,08; 2,97] p=0,4414
Erbrechen								
Häufigkeit	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	4/211 (1,9%)	NA [NA; NA]	2,31 [0,70; 7,54] p=0,1561	2,29 [0,70; 7,47] p=0,1713	2,40% [-0,90%; 5,80%] p=0,1566	1,46 [0,44; 4,80] p=0,5344
Schweregrad	0/208 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/211 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Diarrhoe								
Häufigkeit	38/208 (18,3%)	NA [NA; NA]	35/211 (16,6%)	35,65 [35,65; NA]	1,13 [0,68; 1,85] p=0,6406	1,10 [0,72; 1,68] p=0,6437	1,70% [-5,60%; 9,10%] p=0,6440	0,73 [0,45; 1,17] p=0,1844
Atemnot								
Schweregrad	49/208 (23,6%)	NA [NA; NA]	66/211 (31,3%)	29,34 [11,79; NA]	0,68 [0,44; 1,04] p=0,0776	0,75 [0,55; 1,03] p=0,0800	-7,70% [-16,20%; 0,80%] p=0,0762	0,47 [0,32; 0,68] p<0,0001

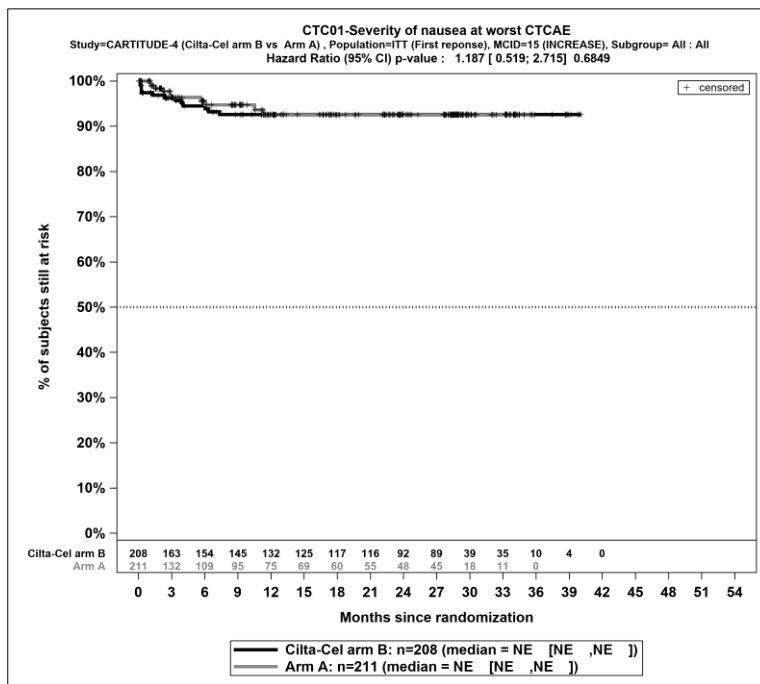
	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Beeinträchtigung	19/208 (9,1%)	NA [NA; NA]	21/211 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,48; 1,79] p=0,8309	0,94 [0,52; 1,70] p=0,8317	-0,60% [-6,30%; 5,00%] p=0,8311	0,67 [0,36; 1,26] p=0,2158
Schwindel								
Schweregrad	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	44/211 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,29; 0,86] p=0,0100	0,55 [0,35; 0,88] p=0,0126	-9,30% [-16,30%; -2,20%] p=0,0098	0,35 [0,21; 0,59] p<0,0001
Beeinträchtigung	8/208 (3,8%)	NA [NA; NA]	9/211 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,34; 2,38] p=0,8348	0,91 [0,35; 2,32] p=0,8347	-0,40% [-4,20%; 3,40%] p=0,8340	0,69 [0,27; 1,81] p=0,4546
Kopfschmerzen								
Häufigkeit	31/208 (14,9%)	39,92 [39,92; NA]	44/211 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,40; 1,09] p=0,1045	0,71 [0,47; 1,08] p=0,1081	-6,00% [-13,30%; 1,20%] p=0,1037	0,44 [0,27; 0,70] p=0,0006
Schweregrad	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	10/211 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,36; 2,31] p=0,8561	0,92 [0,38; 2,25] p=0,8567	-0,40% [-4,40%; 3,60%] p=0,8557	0,61 [0,24; 1,51] p=0,2822
Beeinträchtigung	10/208 (4,8%)	39,92 [39,92; NA]	9/211 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,45; 2,87] p=0,7823	1,13 [0,47; 2,76] p=0,7819	0,60% [-3,40%; 4,60%] p=0,7809	0,71 [0,28; 1,80] p=0,4684
Fatigue								
Schweregrad	43/208 (20,7%)	NA [NA; NA]	57/211 (27,0%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,46; 1,12] p=0,1409	0,77 [0,54; 1,09] p=0,1437	-6,20% [-14,40%; 2,00%] p=0,1398	0,53 [0,35; 0,79] p=0,0018
Beeinträchtigung	28/208 (13,5%)	NA [NA; NA]	34/211 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,47; 1,39] p=0,4384	0,83 [0,53; 1,32] p=0,4370	-2,70% [-9,50%; 4,10%] p=0,4354	0,58 [0,35; 0,96] p=0,0332

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

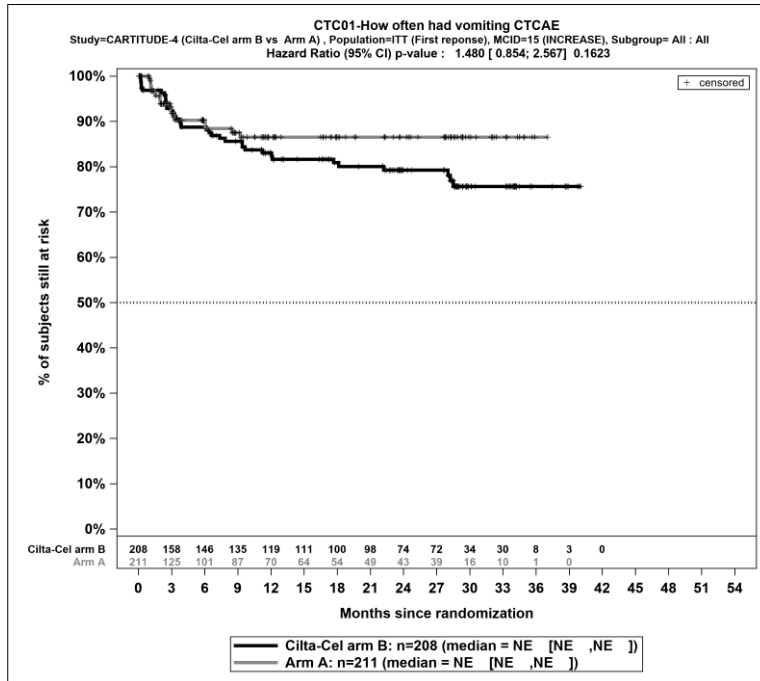
	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Ausschlag								
Auftreten	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	12/211 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,30; 1,81] p=0,5122	0,76 [0,32; 1,76] p=0,5133	-1,40% [-5,60%; 2,80%] p=0,5103	0,51 [0,21; 1,22] p=0,1304



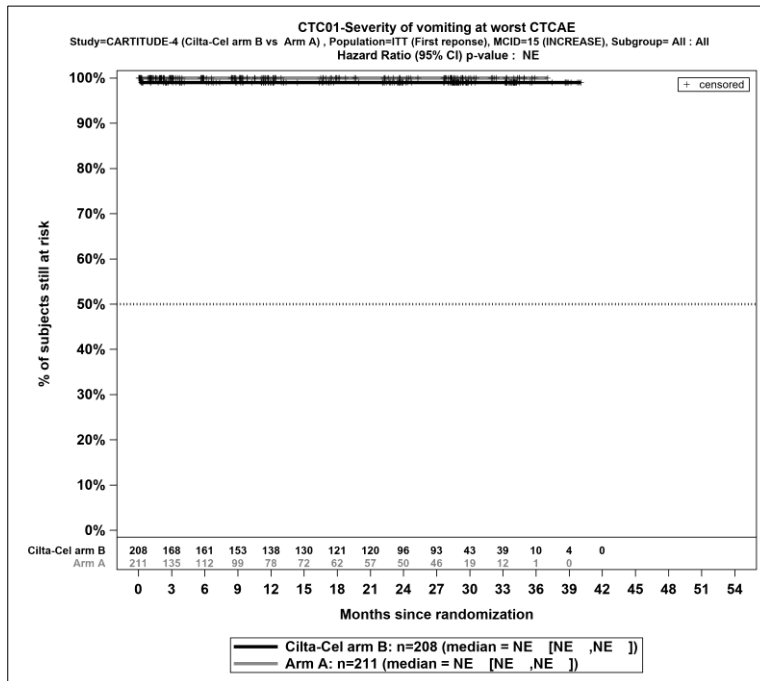
Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit Häufigkeit – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



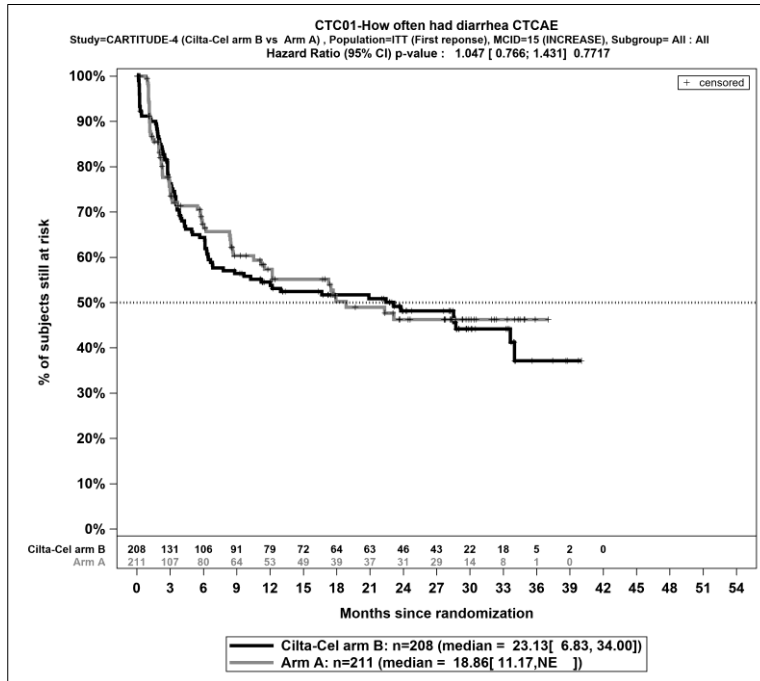
Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit Schweregrad – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



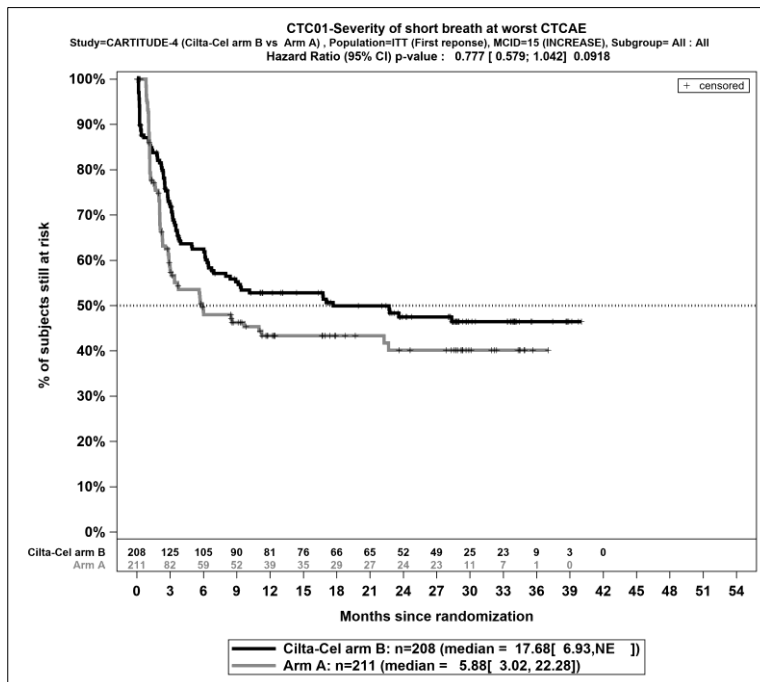
Kaplan-Meier-Kurven für *Erbrechen Häufigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



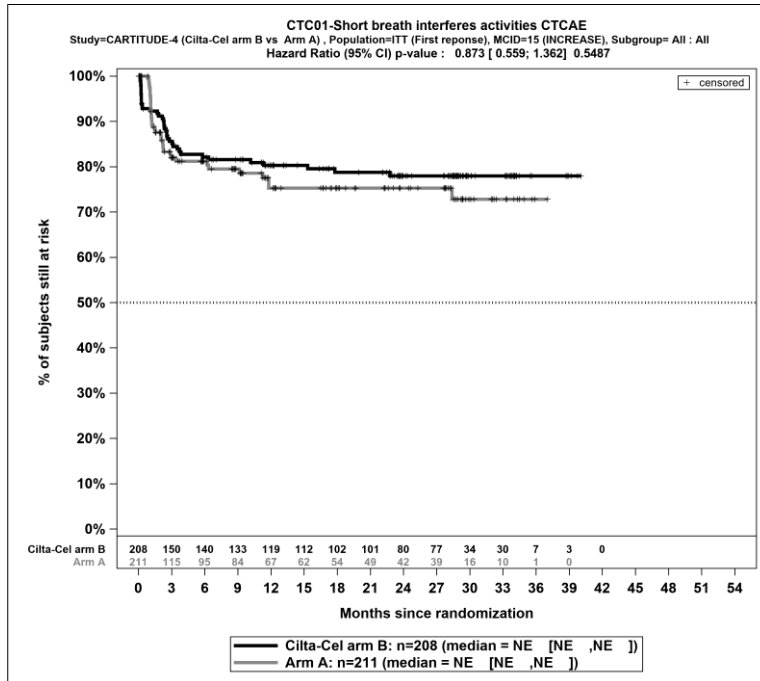
Kaplan-Meier-Kurven für *Erbrechen Schweregrad – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



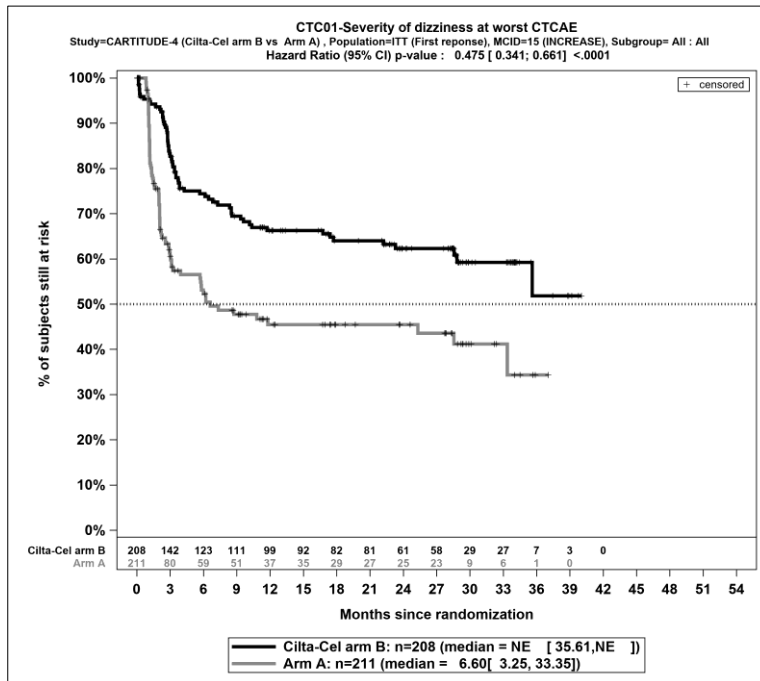
Kaplan-Meier-Kurven für *Diarrhoe Häufigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



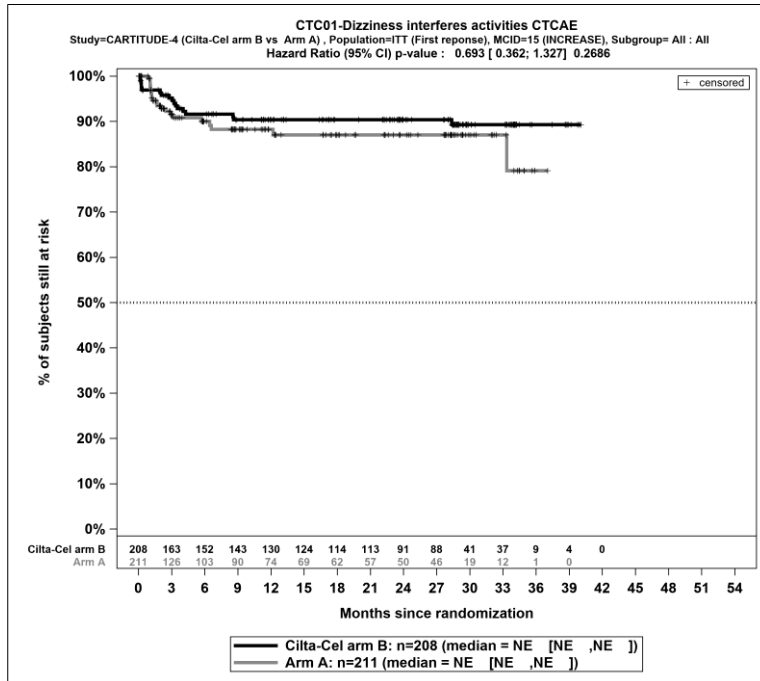
Kaplan-Meier-Kurven für *Atemnot Schweregrad – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



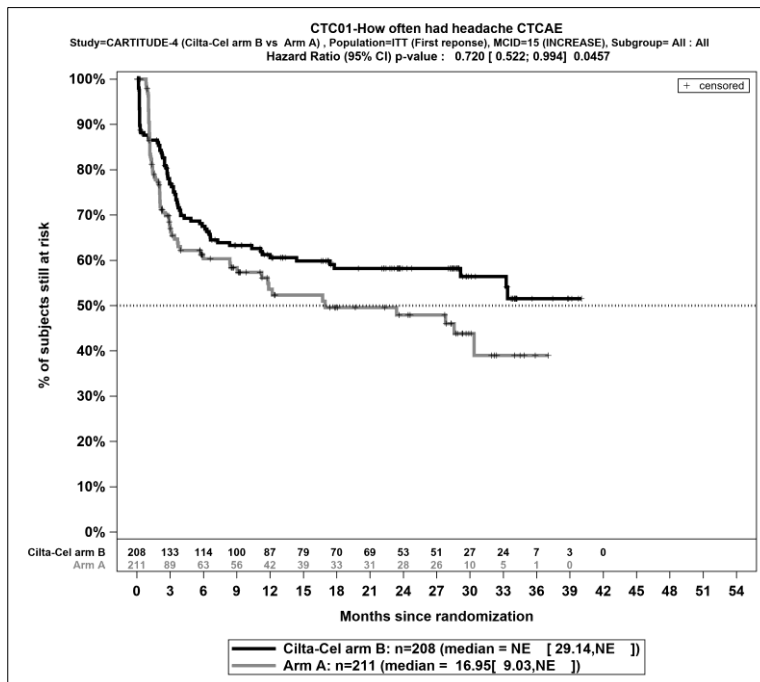
Kaplan-Meier-Kurven für Atemnot Beeinträchtigung – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



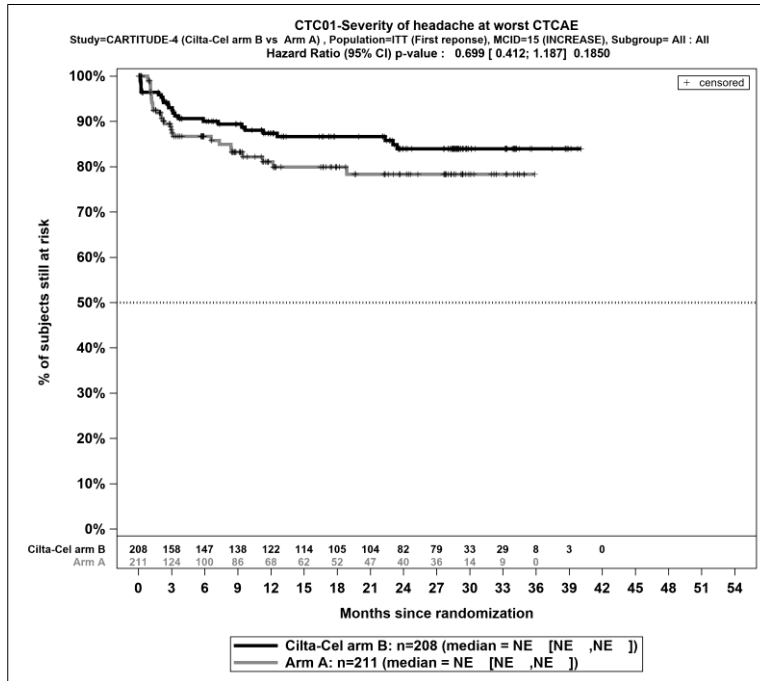
Kaplan-Meier-Kurven für Schwindel Schweregrad – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



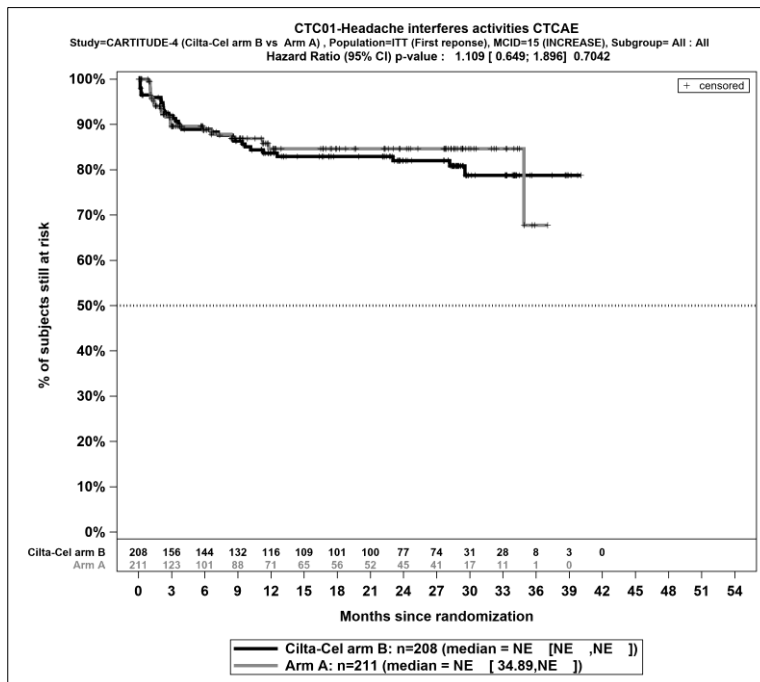
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwindel Beeinträchtigung – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



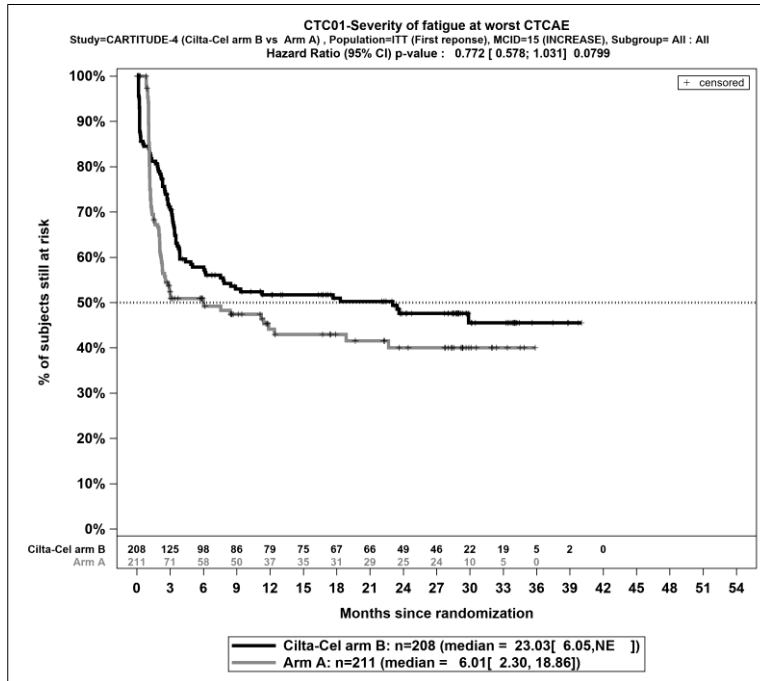
Kaplan-Meier-Kurven für *Kopfschmerzen Häufigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



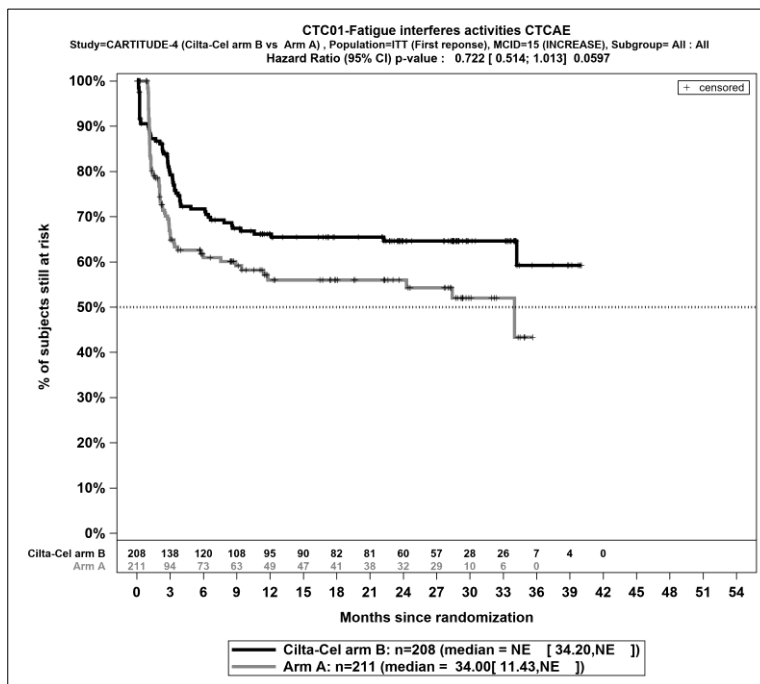
Kaplan-Meier-Kurven für *Kopfschmerzen Schweregrad – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



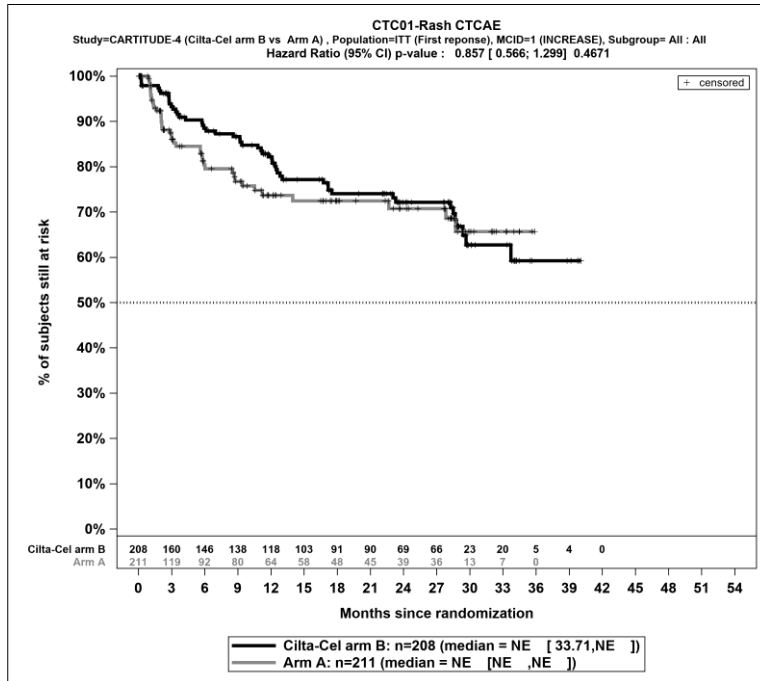
Kaplan-Meier-Kurven für *Kopfschmerzen Beeinträchtigung – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



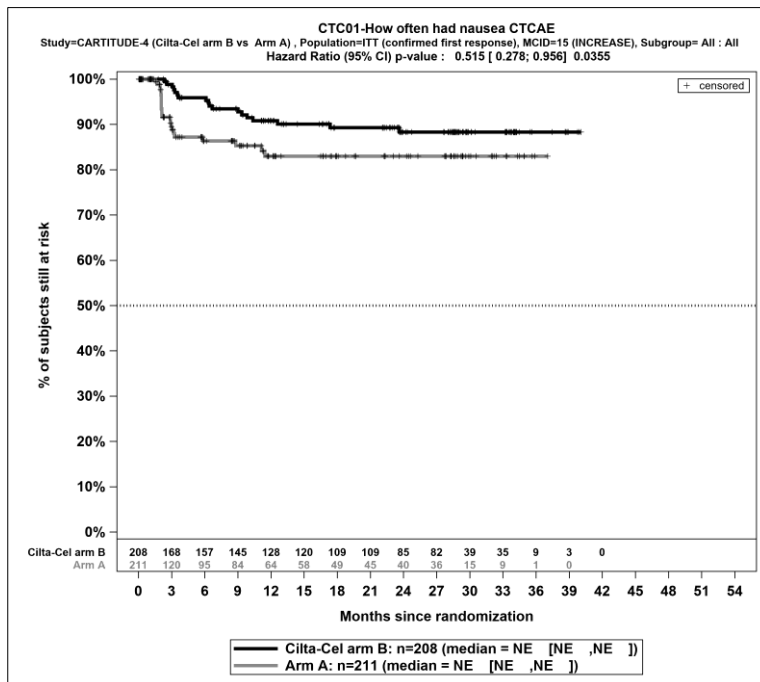
Kaplan-Meier-Kurven für *Fatigue Schweregrad – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



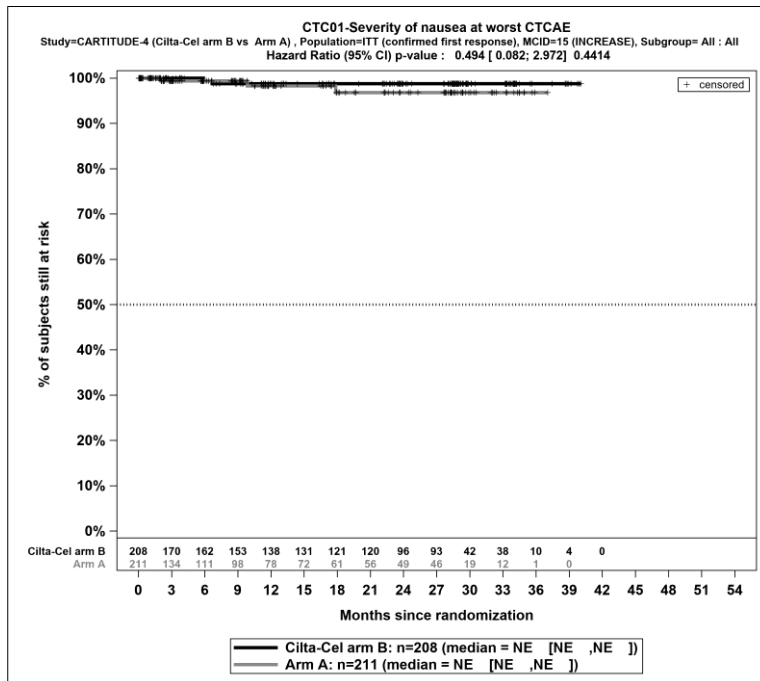
Kaplan-Meier-Kurven für *Fatigue Beeinträchtigung – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



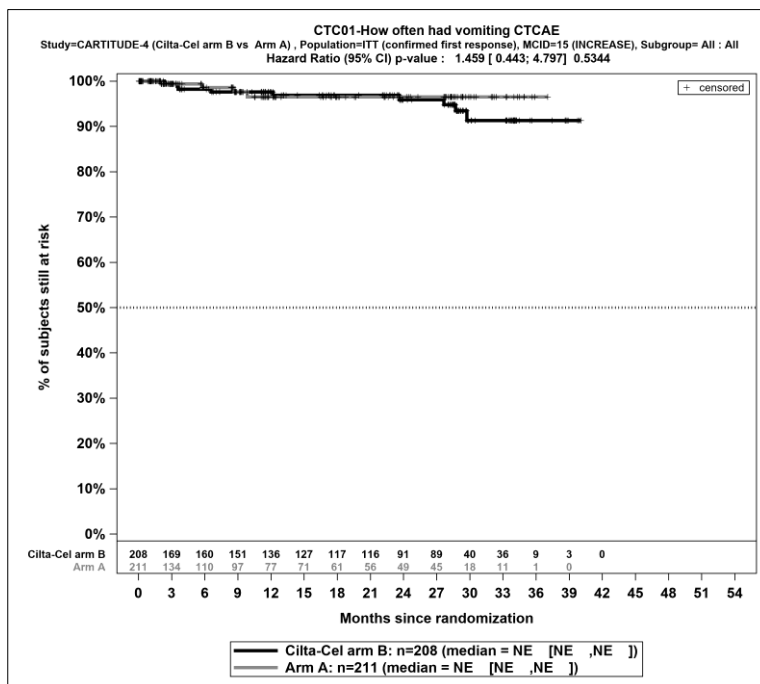
Kaplan-Meier-Kurven für Ausschlag Auftreten – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



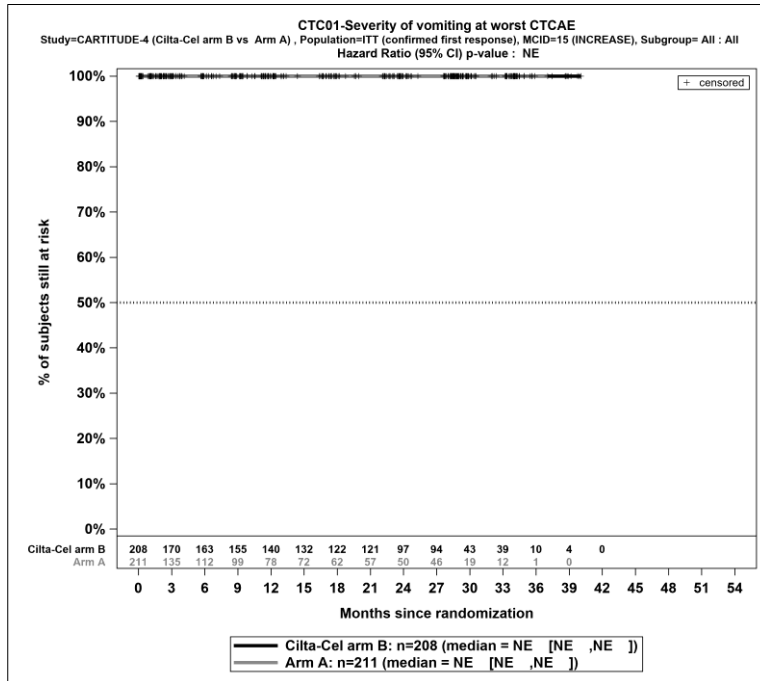
Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit Häufigkeit – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



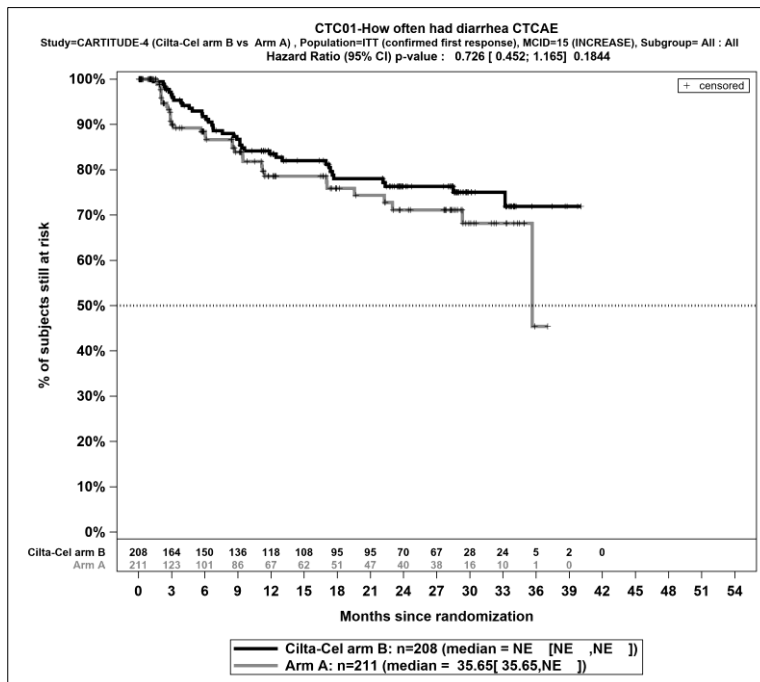
Kaplan-Meier-Kurven für *Übelkeit Schweregrad – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



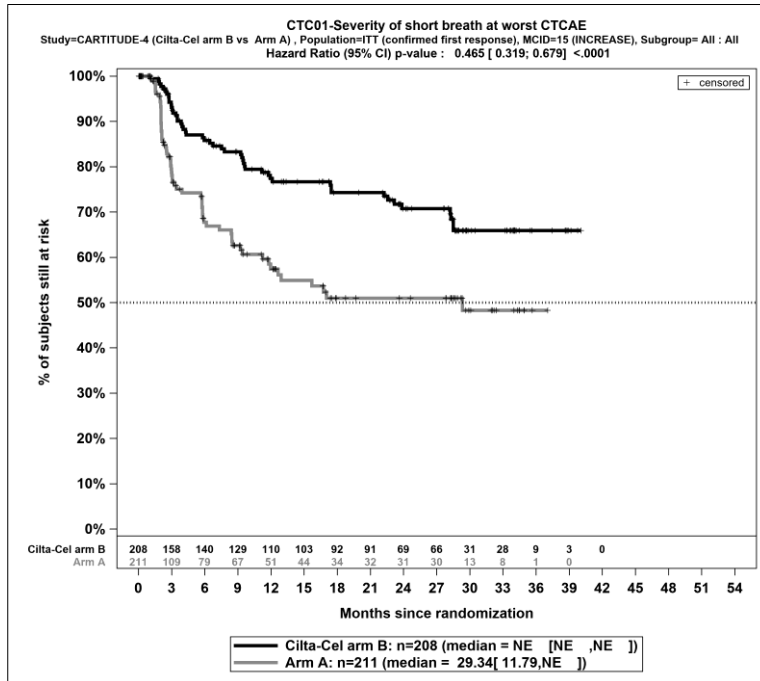
Kaplan-Meier-Kurven für *Erbrechen Häufigkeit – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



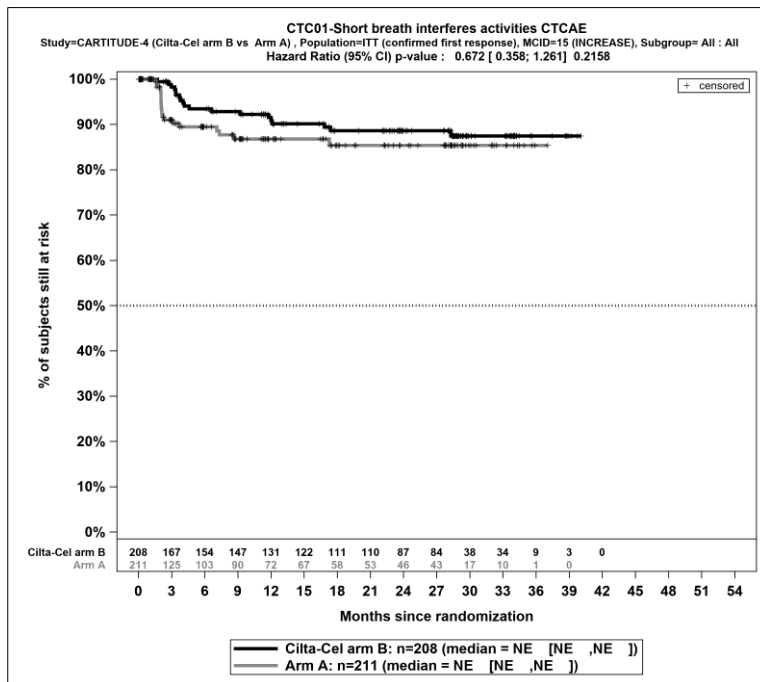
Kaplan-Meier-Kurven für *Erbrechen Schweregrad – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



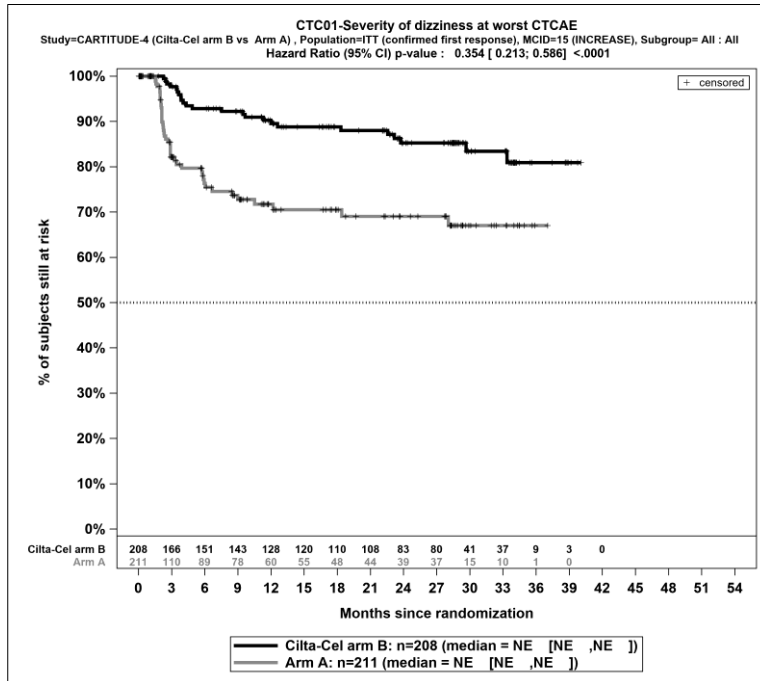
Kaplan-Meier-Kurven für *Diarrhoe Häufigkeit – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



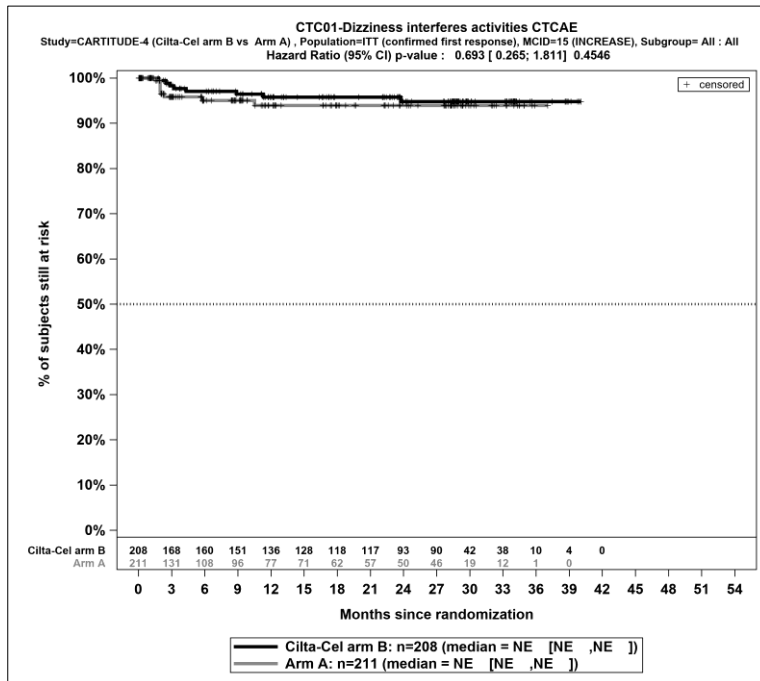
Kaplan-Meier-Kurven für Atemnot Schweregrad – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



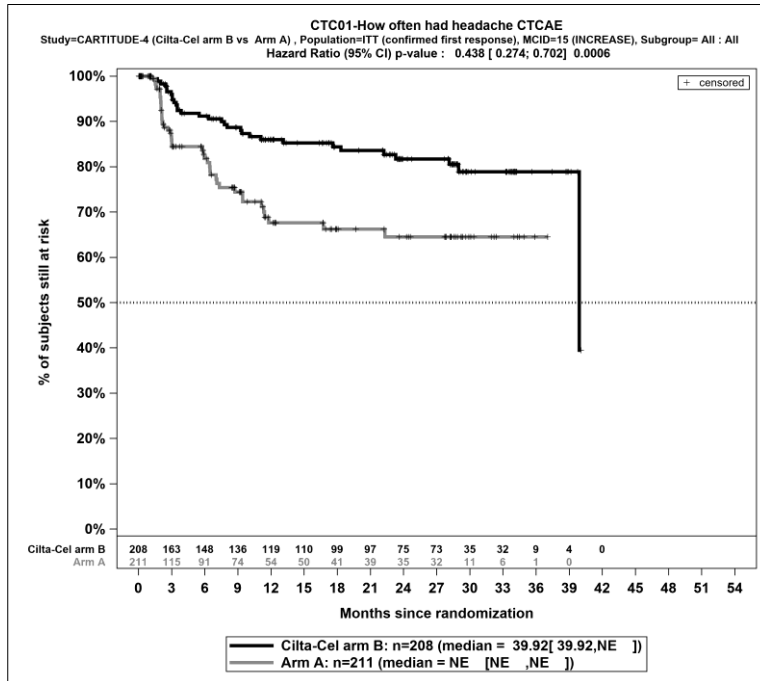
Kaplan-Meier-Kurven für Atemnot Beeinträchtigung – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



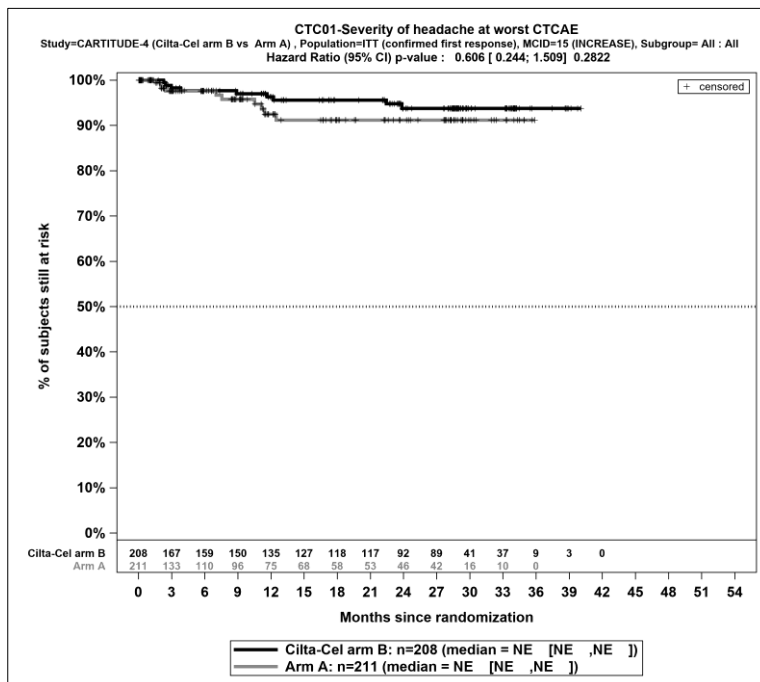
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwindel Schweregrad – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



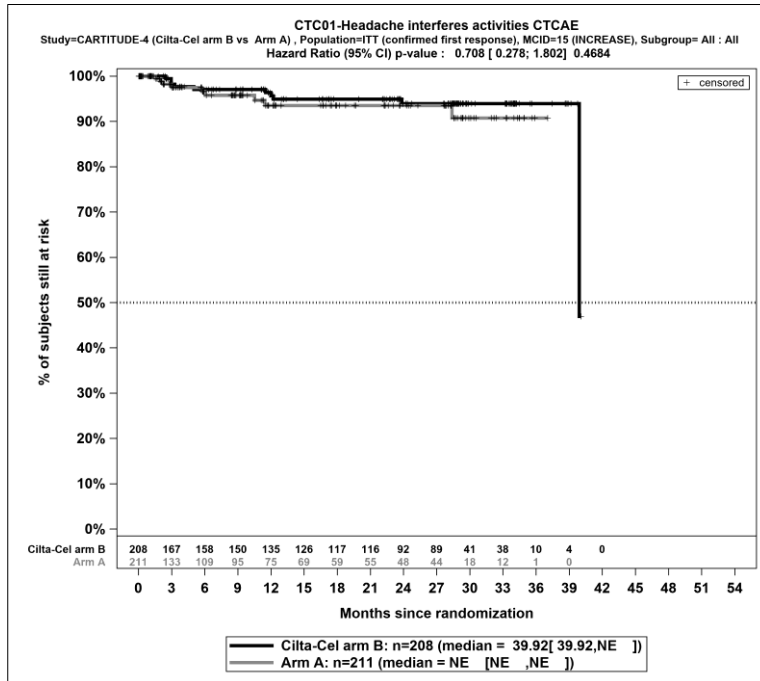
Kaplan-Meier-Kurven für *Schwindel Beeinträchtigung – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



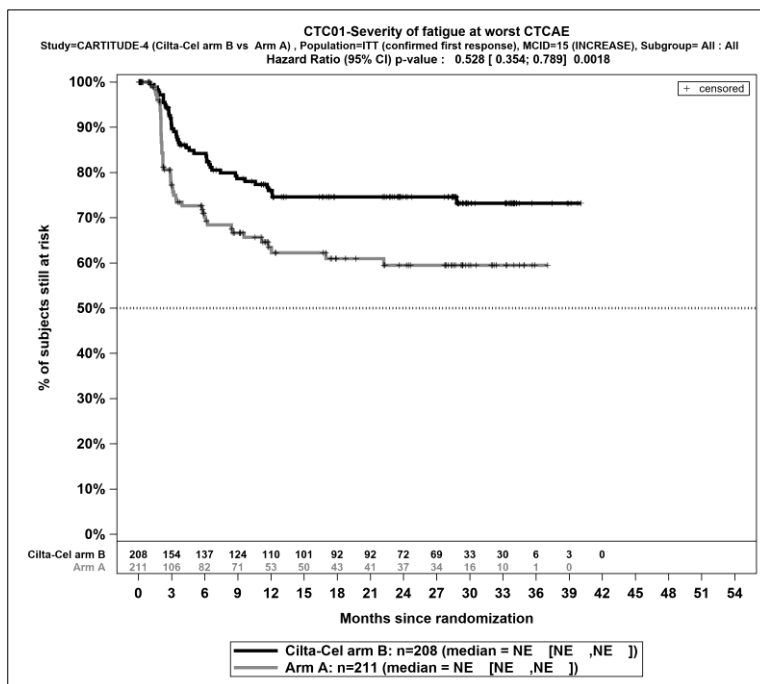
Kaplan-Meier-Kurven für *Kopfschmerzen Häufigkeit – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



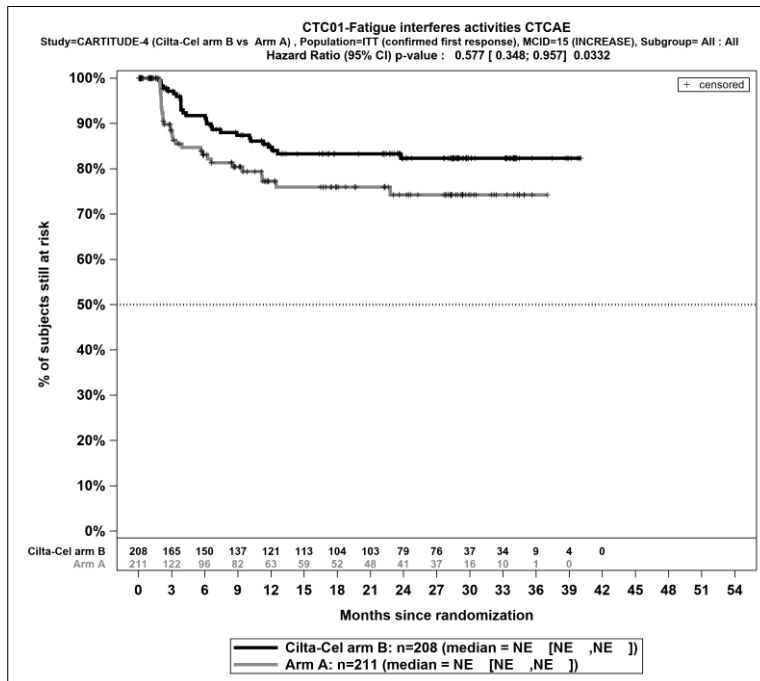
Kaplan-Meier-Kurven für *Kopfschmerzen Schweregrad – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



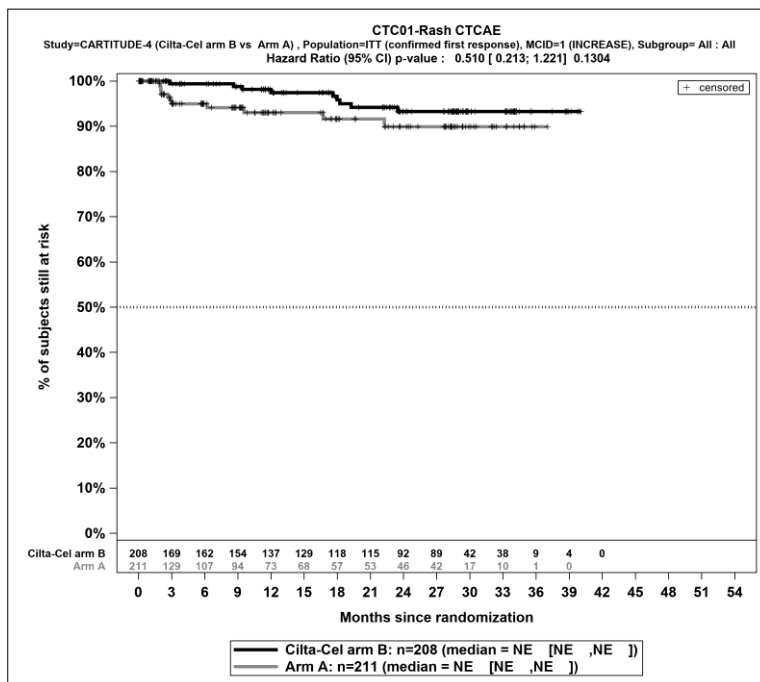
Kaplan-Meier-Kurven für *Kopfschmerzen Beeinträchtigung – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für *Fatigue Schweregrad – Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für *Fatigue Beeinträchtigung – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4



Kaplan-Meier-Kurven für *Ausschlag Auftreten – Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, ITT-Population, zweite Interimsanalyse, Studie CARTITUDE-4

Anhang 4-J: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant)

In diesem Anhang werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Studienteilnehmer umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie CARTITUDE-4 werden die Subgruppen präsentiert. Darüber hinaus werden alle Subgruppenanalysen zu statistisch signifikanten System Organ Klassen (SOC) und Bevorzugten Begriffen (PT) dargestellt.

Angaben zu der Analyse-Population, zu den Abkürzungen und zu der Quelle können den Legenden der jeweiligen Analysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 entnommen werden. Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalyse sind in Abschnitt 4.2.5.5.3 beschrieben.

Mortalität – Gesamtüberleben – RCTTabelle 4-157 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamtpopulation						
Gesamtpopulation	50/208 (24,0%)	NA [NA; NA]	83/211 (39,3%)	NA [37,75; NA]	0,55 [0,39; 0,79] p=0,0011	0,0009
Gesamtüberleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7714						
Weiß	37/157 (23,6%)	NA [NA; NA]	62/157 (39,5%)	NA [34,69; NA]	0,56 [0,37; 0,84] p=0,0050	0,0044
Andere	13/51 (25,5%)	NA [NA; NA]	21/54 (38,9%)	NA [24,34; NA]	0,62 [0,31; 1,24] p=0,1748	0,1706
Gesamtüberleben, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4224						
Europa	33/128 (25,8%)	NA [NA; NA]	47/129 (36,4%)	NA [37,75; NA]	0,70 [0,45; 1,09] p=0,1115	0,1094
Nordamerika	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	12/32 (37,5%)	NA [19,15; NA]	0,44 [0,16; 1,17] p=0,0999	0,0903
Andere	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	24/50 (48,0%)	37,98 [21,68; NA]	0,40 [0,19; 0,81] p=0,0114	0,0088
Gesamtüberleben, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,2437						
PVd	12/26 (46,2%)	NA [11,73; NA]	14/28 (50,0%)	33,97 [15,51; NA]	0,86 [0,40; 1,87] p=0,7127	0,7119
DPd	38/182 (20,9%)	NA [NA; NA]	69/183 (37,7%)	NA [37,75; NA]	0,52 [0,35; 0,77] p=0,0012	0,0009
Gesamtüberleben, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9771						
1	13/68 (19,1%)	NA [NA; NA]	23/68 (33,8%)	NA [37,75; NA]	0,56 [0,28; 1,11] p=0,0958	0,0912
2 oder 3	37/140 (26,4%)	NA [NA; NA]	60/143 (42,0%)	NA [31,05; NA]	0,57 [0,38; 0,86] p=0,0078	0,0071
Gesamtüberleben, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,2821						
I	25/136 (18,4%)	NA [NA; NA]	39/132 (29,5%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,37; 1,00] p=0,0508	0,0483

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
II	18/60 (30,0%)	NA [NA; NA]	37/65 (56,9%)	26,81 [18,63; 37,98]	0,44 [0,25; 0,78] p=0,0049	0,0038
III	7/12 (58,3%)	21,29 [3,84; NA]	7/14 (50,0%)	NA [5,62; NA]	1,14 [0,40; 3,26] p=0,8034	0,8033
Gesamtüberleben, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,8280						
Ja	16/44 (36,4%)	NA [19,75; NA]	19/35 (54,3%)	19,52 [11,43; NA]	0,62 [0,32; 1,21] p=0,1630	0,1590
Nein	34/164 (20,7%)	NA [NA; NA]	64/176 (36,4%)	NA [37,75; NA]	0,53 [0,35; 0,81] p=0,0029	0,0024
Gesamtüberleben, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8356						
Niedrig	23/126 (18,3%)	NA [NA; NA]	40/129 (31,0%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,34; 0,94] p=0,0290	0,0269
Intermediär	15/52 (28,8%)	NA [NA; NA]	23/52 (44,2%)	37,75 [23,52; NA]	0,59 [0,31; 1,13] p=0,1133	0,1092
Hoch	12/30 (40,0%)	NA [13,40; NA]	20/30 (66,7%)	17,84 [10,25; 31,05]	0,48 [0,23; 0,99] p=0,0464	0,0417
Gesamtüberleben, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2124						
IgG	22/100 (22,0%)	NA [NA; NA]	38/98 (38,8%)	NA [34,46; NA]	0,55 [0,33; 0,94] p=0,0273	0,0251
Nicht-IgG	13/31 (41,9%)	NA [19,75; NA]	16/36 (44,4%)	37,75 [22,96; NA]	1,00 [0,48; 2,08] p=0,9966	0,9966
Gesamtüberleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7650						
Hochrisiko	30/123 (24,4%)	NA [NA; NA]	54/132 (40,9%)	37,98 [33,97; NA]	0,55 [0,35; 0,85] p=0,0078	0,0068
Standardrisiko	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	24/70 (34,3%)	NA [34,69; NA]	0,62 [0,33; 1,19] p=0,1510	0,1472
Gesamtüberleben, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,6792						
≤30%	28/133 (21,1%)	NA [NA; NA]	40/121 (33,1%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,38; 1,00] p=0,0510	0,0488
>30% – <60%	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	21/44 (47,7%)	37,75 [19,15; NA]	0,40 [0,17; 0,94] p=0,0348	0,0288

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
≥60%	15/42 (35,7%)	NA [27,63; NA]	21/43 (48,8%)	34,46 [14,82; NA]	0,67 [0,34; 1,30] p=0,2376	0,2343
Gesamtüberleben, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9558						
<60 ml/min/1,73 m ²	11/27 (40,7%)	NA [19,75; NA]	25/43 (58,1%)	30,06 [11,83; NA]	0,59 [0,29; 1,20] p=0,1471	0,1423
≥60 ml/min/1,73 m ²	39/181 (21,5%)	NA [NA; NA]	58/168 (34,5%)	NA [37,98; NA]	0,60 [0,40; 0,90] p=0,0143	0,0133
Gesamtüberleben, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9251						
Normal	43/184 (23,4%)	NA [NA; NA]	64/171 (37,4%)	NA [37,98; NA]	0,59 [0,40; 0,87] p=0,0078	0,0071
Beeinträchtigt	7/24 (29,2%)	NA [31,67; NA]	19/40 (47,5%)	37,75 [19,94; NA]	0,57 [0,24; 1,36] p=0,2031	0,1970
Gesamtüberleben, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5217						
Ja	28/103 (27,2%)	NA [NA; NA]	45/96 (46,9%)	34,69 [21,39; NA]	0,51 [0,32; 0,82] p=0,0052	0,0044
Nein	22/105 (21,0%)	NA [NA; NA]	38/115 (33,0%)	NA [37,98; NA]	0,63 [0,38; 1,07] p=0,0886	0,0858
Gesamtüberleben, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4448						
Ja	18/50 (36,0%)	NA [23,13; NA]	22/46 (47,8%)	33,97 [16,49; NA]	0,70 [0,37; 1,30] p=0,2590	0,2563
Nein	32/158 (20,3%)	NA [NA; NA]	61/165 (37,0%)	NA [37,75; NA]	0,51 [0,33; 0,79] p=0,0022	0,0018
Gesamtüberleben, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7229						
Ja	9/30 (30,0%)	NA [NA; NA]	17/33 (51,5%)	33,97 [14,95; NA]	0,53 [0,24; 1,20] p=0,1267	0,1206
Nein	41/178 (23,0%)	NA [NA; NA]	66/178 (37,1%)	NA [37,75; NA]	0,59 [0,40; 0,87] p=0,0080	0,0073
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,1560						
Ja	47/203 (23,2%)	NA [NA; NA]	81/205 (39,5%)	NA [37,75; NA]	0,55 [0,38; 0,78] p=0,0010	0,0008

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Nein	3/5 (60,0%)	19,75 [2,43; NA]	2/6 (33,3%)	NA [3,71; NA]	1,87 [0,31; 11,25] p=0,4931	0,4861
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,7743						
Ja	2/8 (25,0%)	NA [11,73; NA]	3/10 (30,0%)	NA [6,14; NA]	0,73 [0,12; 4,39] p=0,7333	0,7323
Nein	48/200 (24,0%)	NA [NA; NA]	80/201 (39,8%)	NA [37,75; NA]	0,57 [0,40; 0,81] p=0,0018	0,0016
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,8608						
Ja	17/51 (33,3%)	NA [NA; NA]	27/54 (50,0%)	33,97 [16,43; NA]	0,61 [0,33; 1,12] p=0,1096	0,1058
Nein	33/157 (21,0%)	NA [NA; NA]	56/157 (35,7%)	NA [37,75; NA]	0,56 [0,36; 0,86] p=0,0079	0,0070
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9796						
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/10 (30,0%)	NA [6,14; NA]	NA [NA; NA] p=0,9974	0,1951
Nein	50/203 (24,6%)	NA [NA; NA]	80/201 (39,8%)	NA [37,75; NA]	0,58 [0,41; 0,83] p=0,0027	0,0024
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,7477						
Ja	15/48 (31,3%)	NA [NA; NA]	26/50 (52,0%)	26,74 [16,43; NA]	0,53 [0,28; 1,00] p=0,0501	0,0462
Nein	35/160 (21,9%)	NA [NA; NA]	57/161 (35,4%)	NA [37,75; NA]	0,59 [0,39; 0,90] p=0,0142	0,0130
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0279						
0	17/114 (14,9%)	NA [NA; NA]	45/121 (37,2%)	NA [37,75; NA]	0,35 [0,20; 0,62] p=0,0003	0,0001
≥1	33/94 (35,1%)	NA [NA; NA]	38/90 (42,2%)	NA [21,98; NA]	0,83 [0,52; 1,32] p=0,4353	0,4340
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2336						
Männlich	27/116 (23,3%)	NA [NA; NA]	54/124 (43,5%)	37,98 [31,61; NA]	0,48 [0,30; 0,76] p=0,0018	0,0014

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Weiblich	23/92 (25,0%)	NA [NA; NA]	29/87 (33,3%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,43; 1,29] p=0,2977	0,2957

Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCTTabelle 4-158 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gesamtpopulation						
Gesamtpopulation	68/208 (32,7%)	NA [38,44; NA]	149/211 (70,6%)	13,37 [11,99; 17,08]	0,34 [0,26; 0,46] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9166						
Weiß	54/157 (34,4%)	NA [36,70; NA]	114/157 (72,6%)	12,98 [10,05; 15,44]	0,33 [0,24; 0,46] p<0,0001	<0,0001
Andere	14/51 (27,5%)	NA [NA; NA]	35/54 (64,8%)	17,05 [12,26; 25,00]	0,35 [0,19; 0,66] p=0,0010	0,0006
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5075						
Europa	46/128 (35,9%)	NA [36,70; NA]	95/129 (73,6%)	13,11 [11,20; 17,51]	0,37 [0,26; 0,52] p<0,0001	<0,0001
Nordamerika	12/32 (37,5%)	NA [28,45; NA]	24/32 (75,0%)	12,62 [4,73; 17,18]	0,33 [0,16; 0,67] p=0,0021	0,0013
Andere	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	30/50 (60,0%)	17,31 [10,41; 34,23]	0,25 [0,12; 0,51] p=0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,7439						
PVd	14/26 (53,8%)	24,48 [3,15; NA]	26/28 (92,9%)	6,37 [3,29; 11,99]	0,35 [0,18; 0,70] p=0,0027	0,0018
DPd	54/182 (29,7%)	NA [NA; NA]	123/183 (67,2%)	14,06 [12,65; 20,66]	0,32 [0,23; 0,45] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,1743						
1	24/68 (35,3%)	NA [31,97; NA]	44/68 (64,7%)	17,68 [12,81; 27,37]	0,43 [0,26; 0,72] p=0,0011	0,0008
2 oder 3	44/140 (31,4%)	NA [38,44; NA]	105/143 (73,4%)	12,26 [9,04; 14,42]	0,30 [0,21; 0,42] p<0,0001	<0,0001

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,5821						
I	36/136 (26,5%)	NA [NA; NA]	90/132 (68,2%)	17,18 [13,14; 22,67]	0,29 [0,20; 0,42] p<0,0001	<0,0001
II	27/60 (45,0%)	38,44 [28,45; NA]	47/65 (72,3%)	8,54 [5,78; 14,19]	0,44 [0,27; 0,71] p=0,0008	0,0006
III	5/12 (41,7%)	33,71 [3,84; NA]	12/14 (85,7%)	5,37 [3,12; 12,98]	0,32 [0,11; 0,92] p=0,0350	0,0262
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,0989						
Ja	23/44 (52,3%)	20,73 [7,79; NA]	27/35 (77,1%)	6,90 [4,67; 11,79]	0,55 [0,31; 0,96] p=0,0356	0,0329
Nein	45/164 (27,4%)	NA [38,44; NA]	122/176 (69,3%)	14,16 [12,81; 18,23]	0,27 [0,19; 0,39] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,5049						
Niedrig	31/126 (24,6%)	NA [NA; NA]	84/129 (65,1%)	17,05 [12,68; 23,92]	0,28 [0,18; 0,42] p<0,0001	<0,0001
Intermediär	22/52 (42,3%)	NA [21,72; NA]	38/52 (73,1%)	12,98 [6,93; 21,55]	0,43 [0,25; 0,73] p=0,0019	0,0014
Hoch	15/30 (50,0%)	33,71 [11,53; NA]	27/30 (90,0%)	5,65 [3,65; 12,81]	0,27 [0,14; 0,56] p=0,0003	0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0307						
IgG	31/100 (31,0%)	NA [38,44; NA]	71/98 (72,4%)	13,50 [10,22; 21,82]	0,31 [0,20; 0,48] p<0,0001	<0,0001
Nicht-IgG	16/31 (51,6%)	21,49 [11,53; NA]	23/36 (63,9%)	13,77 [8,35; 18,23]	0,75 [0,40; 1,43] p=0,3862	0,3842
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7010						
Hochrisiko	46/123 (37,4%)	NA [31,97; NA]	103/132 (78,0%)	12,32 [8,87; 14,06]	0,30 [0,21; 0,43] p<0,0001	<0,0001
Standardrisiko	16/69 (23,2%)	NA [NA; NA]	37/70 (52,9%)	26,38 [13,14; NA]	0,38 [0,21; 0,69] p=0,0014	0,0009

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Anzahl Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,6797						
≤30%	35/133 (26,3%)	NA [38,44; NA]	77/121 (63,6%)	15,80 [12,68; 25,36]	0,32 [0,21; 0,48] p<0,0001	<0,0001
>30% – <60%	15/31 (48,4%)	31,97 [18,23; NA]	34/44 (77,3%)	11,99 [6,14; 21,29]	0,42 [0,23; 0,78] p=0,0056	0,0043
≥60%	16/42 (38,1%)	NA [21,72; NA]	35/43 (81,4%)	10,05 [5,65; 13,77]	0,31 [0,17; 0,58] p=0,0002	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7525						
<60 ml/min/1,73 m ²	10/27 (37,0%)	NA [13,27; NA]	33/43 (76,7%)	8,21 [5,49; 12,98]	0,35 [0,17; 0,71] p=0,0036	0,0023
≥60 ml/min/1,73 m ²	58/181 (32,0%)	NA [38,44; NA]	116/168 (69,0%)	14,19 [12,68; 19,52]	0,34 [0,25; 0,47] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6461						
Normal	61/184 (33,2%)	NA [38,44; NA]	121/171 (70,8%)	13,50 [11,99; 17,68]	0,34 [0,25; 0,46] p<0,0001	<0,0001
Beeinträchtigt	7/24 (29,2%)	NA [13,60; NA]	28/40 (70,0%)	12,98 [5,29; 17,51]	0,31 [0,13; 0,71] p=0,0056	0,0034
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,7478						
Ja	41/103 (39,8%)	NA [36,70; NA]	73/96 (76,0%)	11,79 [6,37; 13,50]	0,35 [0,23; 0,51] p<0,0001	<0,0001
Nein	27/105 (25,7%)	NA [NA; NA]	76/115 (66,1%)	18,23 [12,81; 25,00]	0,30 [0,19; 0,46] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8048						
Ja	24/50 (48,0%)	36,70 [13,60; NA]	43/46 (93,5%)	6,04 [4,96; 8,35]	0,32 [0,19; 0,54] p<0,0001	<0,0001
Nein	44/158 (27,8%)	NA [NA; NA]	106/165 (64,2%)	17,08 [13,18; 23,79]	0,31 [0,22; 0,45] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6919						
Ja	15/30 (50,0%)	36,70 [2,76; NA]	31/33 (93,9%)	6,04 [4,53; 8,67]	0,32 [0,17; 0,62] p=0,0007	0,0004

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Nein	53/178 (29,8%)	NA [38,44; NA]	118/178 (66,3%)	14,69 [12,81; 21,55]	0,33 [0,24; 0,46] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,4933						
Ja	65/203 (32,0%)	NA [38,44; NA]	143/205 (69,8%)	13,50 [12,26; 17,18]	0,33 [0,24; 0,44] p<0,0001	<0,0001
Nein	3/5 (60,0%)	24,48 [1,84; NA]	6/6 (100,0%)	6,28 [3,25; 35,45]	0,70 [0,16; 3,02] p=0,6357	0,6341
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,8948						
Ja	3/8 (37,5%)	NA [1,41; NA]	9/10 (90,0%)	13,80 [1,68; 26,38]	0,32 [0,09; 1,21] p=0,0923	0,0770
Nein	65/200 (32,5%)	NA [38,44; NA]	140/201 (69,7%)	13,37 [11,93; 17,18]	0,34 [0,25; 0,45] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,6221						
Ja	23/51 (45,1%)	36,70 [20,96; NA]	49/54 (90,7%)	6,64 [5,22; 8,67]	0,31 [0,19; 0,52] p<0,0001	<0,0001
Nein	45/157 (28,7%)	NA [NA; NA]	100/157 (63,7%)	17,31 [13,50; 23,92]	0,33 [0,23; 0,47] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,3811						
Ja	1/5 (20,0%)	NA [1,41; NA]	9/10 (90,0%)	13,80 [1,68; 26,38]	0,14 [0,02; 1,14] p=0,0657	0,0344
Nein	67/203 (33,0%)	NA [38,44; NA]	140/201 (69,7%)	13,37 [11,93; 17,18]	0,34 [0,26; 0,46] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,5440						
Ja	21/48 (43,8%)	36,70 [20,96; NA]	45/50 (90,0%)	6,64 [5,03; 9,04]	0,31 [0,18; 0,53] p<0,0001	<0,0001
Nein	47/160 (29,4%)	NA [NA; NA]	104/161 (64,6%)	17,18 [13,37; 23,79]	0,34 [0,24; 0,47] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Baseline ECOG PS, Interaktion: p=0,5508						
0	32/114 (28,1%)	NA [38,44; NA]	78/121 (64,5%)	17,05 [12,85; 21,55]	0,30 [0,20; 0,45] p<0,0001	<0,0001

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	HR [95%- KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
≥1	36/94 (38,3%)	NA [30,26; NA]	71/90 (78,9%)	10,41 [6,64; 13,50]	0,38 [0,25; 0,57] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3180						
Männlich	36/116 (31,0%)	NA [38,44; NA]	86/124 (69,4%)	12,85 [8,87; 15,44]	0,30 [0,20; 0,45] p<0,0001	<0,0001
Weiblich	32/92 (34,8%)	NA [33,71; NA]	63/87 (72,4%)	14,42 [11,93; 25,00]	0,39 [0,25; 0,60] p<0,0001	<0,0001

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-159 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%- KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	83/208 (39,9%)	29,73 [22,24; NA]	56/211 (26,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,23; 2,83] p=0,0029	1,52 [1,15; 2,01] p=0,0036	13,60% [4,70%; 22,60%] p=0,0028	1,18 [0,84; 1,67] p=0,3448
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6376								
Weiß	63/157 (40,1%)	29,73 [16,10; NA]	41/157 (26,1%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,18; 3,06] p=0,0084	1,54 [1,11; 2,13] p=0,0096	14,00% [3,70%; 24,30%] p=0,0076	1,29 [0,87; 1,91] p=0,2086
Andere	20/51 (39,2%)	28,52 [16,62; 38,90]	15/54 (27,8%)	NA [5,72; NA]	1,68 [0,74; 3,80] p=0,2162	1,41 [0,81; 2,44] p=0,2185	11,40% [-6,50%; 29,40%] p=0,2117	0,92 [0,46; 1,82] p=0,8072

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5245								
Europa	44/128 (34,4%)	NA [23,59; NA]	35/129 (27,1%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,83; 2,40] p=0,2092	1,27 [0,88; 1,83] p=0,2107	7,20% [-4,00%; 18,50%] p=0,2070	1,05 [0,67; 1,64] p=0,8355
Nordamerika	14/32 (43,8%)	22,24 [8,94; NA]	7/32 (21,9%)	NA [8,87; NA]	2,78 [0,93; 8,27] p=0,0645	2,00 [0,93; 4,29] p=0,0752	21,90% [-0,50%; 44,20%] p=0,0553	1,43 [0,57; 3,56] p=0,4451
Andere	25/48 (52,1%)	16,62 [5,68; 38,90]	14/50 (28,0%)	NA [16,62; NA]	2,79 [1,21; 6,46] p=0,0154	1,86 [1,10; 3,13] p=0,0195	24,10% [5,30%; 42,90%] p=0,0122	1,49 [0,77; 2,88] p=0,2404
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0657								
PVd	8/26 (30,8%)	NA [5,58; NA]	10/28 (35,7%)	NA [1,54; NA]	0,80 [0,26; 2,49] p=0,7028	0,86 [0,40; 1,84] p=0,7012	-4,90% [-30,00%; 20,10%] p=0,6993	0,60 [0,23; 1,57] p=0,3003
DPd	75/182 (41,2%)	29,73 [22,24; NA]	46/183 (25,1%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,34; 3,26] p=0,0011	1,64 [1,21; 2,22] p=0,0015	16,10% [6,60%; 25,60%] p=0,0009	1,33 [0,92; 1,92] p=0,1350
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,2988								
1	32/68 (47,1%)	16,62 [6,80; NA]	20/68 (29,4%)	NA [17,15; NA]	2,13 [1,05; 4,32] p=0,0349	1,60 [1,02; 2,50] p=0,0390	17,60% [1,60%; 33,70%] p=0,0313	1,53 [0,88; 2,68] p=0,1345
2 oder 3	51/140 (36,4%)	33,64 [23,59; NA]	36/143 (25,2%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,02; 2,84] p=0,0406	1,45 [1,01; 2,07] p=0,0427	11,30% [0,60%; 21,90%] p=0,0390	1,03 [0,67; 1,59] p=0,8974
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,2108								
I	55/136 (40,4%)	29,73 [22,83; NA]	35/132 (26,5%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,12; 3,15] p=0,0160	1,52 [1,07; 2,16] p=0,0180	13,90% [2,80%; 25,10%] p=0,0145	1,31 [0,86; 2,01] p=0,2112
II	24/60 (40,0%)	22,67 [9,17; NA]	14/65 (21,5%)	NA [NA; NA]	2,43 [1,11; 5,33] p=0,0256	1,86 [1,06; 3,25] p=0,0297	18,50% [2,50%; 34,40%] p=0,0231	1,24 [0,63; 2,44] p=0,5322

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
III	4/12 (33,3%)	NA [1,05; NA]	7/14 (50,0%)	2,33 [1,18; NA]	0,50 [0,10; 2,46] p=0,4004	0,67 [0,26; 1,74] p=0,4060	-16,70% [-54,00%; 20,70%] p=0,3822	0,43 [0,13; 1,50] p=0,1876
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,3941								
Ja	19/44 (43,2%)	11,63 [6,04; 38,90]	13/35 (37,1%)	16,62 [2,00; NA]	1,29 [0,52; 3,19] p=0,5894	1,16 [0,67; 2,01] p=0,5902	6,00% [-15,70%; 27,70%] p=0,5853	0,83 [0,41; 1,71] p=0,6170
Nein	64/164 (39,0%)	33,64 [22,96; NA]	43/176 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,24; 3,15] p=0,0038	1,60 [1,16; 2,21] p=0,0044	14,60% [4,80%; 24,40%] p=0,0035	1,27 [0,86; 1,87] p=0,2287
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,7470								
Niedrig	51/126 (40,5%)	33,64 [22,96; NA]	36/129 (27,9%)	NA [NA; NA]	1,76 [1,04; 2,97] p=0,0346	1,45 [1,02; 2,06] p=0,0367	12,60% [1,00%; 24,10%] p=0,0329	1,13 [0,73; 1,74] p=0,5823
Intermediär	22/52 (42,3%)	22,24 [6,60; NA]	13/52 (25,0%)	NA [17,15; NA]	2,20 [0,95; 5,07] p=0,0631	1,69 [0,96; 2,99] p=0,0693	17,30% [-0,50%; 35,20%] p=0,0575	1,47 [0,74; 2,93] p=0,2703
Hoch	10/30 (33,3%)	NA [6,57; NA]	7/30 (23,3%)	NA [5,72; NA]	1,64 [0,53; 5,12] p=0,3941	1,43 [0,63; 3,25] p=0,3955	10,00% [-12,70%; 32,70%] p=0,3871	0,83 [0,30; 2,32] p=0,7249
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5097								
IgG	40/100 (40,0%)	29,73 [17,35; 38,90]	23/98 (23,5%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,18; 4,02] p=0,0128	1,70 [1,11; 2,62] p=0,0152	16,50% [3,80%; 29,30%] p=0,0111	1,41 [0,84; 2,37] p=0,1944
Nicht-IgG	10/31 (32,3%)	NA [3,42; NA]	10/36 (27,8%)	NA [5,68; NA]	1,24 [0,43; 3,53] p=0,6917	1,16 [0,56; 2,42] p=0,6894	4,50% [-17,50%; 26,50%] p=0,6900	1,07 [0,44; 2,57] p=0,8839
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0531								
Hochrisiko	52/123 (42,3%)	27,89 [16,36; NA]	39/132 (29,5%)	NA [16,62; NA]	1,75 [1,04; 2,93] p=0,0343	1,43 [1,02; 2,00] p=0,0359	12,70% [1,00%; 24,40%] p=0,0329	1,02 [0,67; 1,56] p=0,9236

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Standardrisiko	28/69 (40,6%)	29,73 [11,07; NA]	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,39; 6,47] p=0,0046	2,19 [1,24; 3,85] p=0,0069	22,00% [7,30%; 36,70%] p=0,0034	2,19 [1,14; 4,24] p=0,0194
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5287								
≤30%	50/133 (37,6%)	33,64 [23,59; NA]	37/121 (30,6%)	NA [18,86; NA]	1,37 [0,81; 2,31] p=0,2402	1,23 [0,87; 1,74] p=0,2426	7,00% [-4,60%; 18,60%] p=0,2369	0,98 [0,64; 1,50] p=0,9234
>30% – <60%	15/31 (48,4%)	22,24 [3,42; NA]	10/44 (22,7%)	NA [17,15; NA]	3,19 [1,18; 8,64] p=0,0211	2,13 [1,11; 4,10] p=0,0237	25,70% [4,10%; 47,20%] p=0,0194	1,68 [0,75; 3,76] p=0,2101
≥60%	16/42 (38,1%)	17,35 [7,23; NA]	9/43 (20,9%)	NA [9,20; NA]	2,33 [0,89; 6,09] p=0,0843	1,82 [0,91; 3,65] p=0,0923	17,20% [-1,90%; 36,20%] p=0,0776	1,44 [0,63; 3,27] p=0,3850
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,1956								
<60 ml/min/1,73 m ²	6/27 (22,2%)	NA [8,51; NA]	10/43 (23,3%)	NA [8,51; NA]	0,94 [0,30; 2,98] p=0,9207	0,96 [0,39; 2,33] p=0,9203	-1,00% [-21,20%; 19,10%] p=0,9199	0,76 [0,27; 2,12] p=0,6010
≥60 ml/min/1,73 m ²	77/181 (42,5%)	26,61 [16,62; NA]	46/168 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,96 [1,25; 3,08] p=0,0031	1,55 [1,15; 2,10] p=0,0039	15,20% [5,30%; 25,00%] p=0,0026	1,26 [0,87; 1,82] p=0,2226
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9373								
Normal	72/184 (39,1%)	29,73 [17,41; NA]	45/171 (26,3%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,15; 2,83] p=0,0104	1,49 [1,09; 2,02] p=0,0118	12,80% [3,20%; 22,50%] p=0,0093	1,22 [0,84; 1,77] p=0,3060
Beeinträchtigt	11/24 (45,8%)	27,89 [3,19; 33,64]	11/40 (27,5%)	NA [2,33; NA]	2,23 [0,77; 6,45] p=0,1380	1,67 [0,86; 3,24] p=0,1322	18,30% [-5,90%; 42,60%] p=0,1387	1,12 [0,47; 2,67] p=0,7914
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,8517								
Ja	46/103 (44,7%)	23,59 [10,55; 33,64]	28/96 (29,2%)	NA [8,87; NA]	1,96 [1,09; 3,52] p=0,0242	1,53 [1,05; 2,24] p=0,0274	15,50% [2,30%; 28,70%] p=0,0216	1,08 [0,67; 1,73] p=0,7604

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	37/105 (35,2%)	NA [22,24; NA]	28/115 (24,3%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,94; 3,03] p=0,0777	1,45 [0,96; 2,19] p=0,0798	10,90% [-1,20%; 22,90%] p=0,0763	1,25 [0,77; 2,05] p=0,3693
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4203								
Ja	18/50 (36,0%)	38,90 [6,50; 38,90]	12/46 (26,1%)	NA [2,33; NA]	1,59 [0,66; 3,83] p=0,2977	1,38 [0,75; 2,54] p=0,3014	9,90% [-8,50%; 28,30%] p=0,2906	0,95 [0,45; 2,01] p=0,8877
Nein	65/158 (41,1%)	29,73 [22,67; NA]	44/165 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,20; 3,07] p=0,0060	1,54 [1,13; 2,11] p=0,0069	14,50% [4,30%; 24,70%] p=0,0055	1,26 [0,85; 1,84] p=0,2456
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3608								
Ja	10/30 (33,3%)	38,90 [2,76; 38,90]	8/33 (24,2%)	NA [2,00; NA]	1,56 [0,52; 4,69] p=0,4287	1,38 [0,63; 3,02] p=0,4279	9,10% [-13,20%; 31,40%] p=0,4248	0,91 [0,34; 2,38] p=0,8396
Nein	73/178 (41,0%)	28,52 [17,41; NA]	48/178 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,21; 2,94] p=0,0052	1,52 [1,13; 2,05] p=0,0060	14,00% [4,30%; 23,80%] p=0,0047	1,26 [0,87; 1,81] p=0,2204
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,4669								
Ja	81/203 (39,9%)	29,73 [22,67; NA]	53/205 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,25; 2,90] p=0,0026	1,54 [1,16; 2,06] p=0,0030	14,00% [5,00%; 23,10%] p=0,0023	1,23 [0,86; 1,74] p=0,2520
Nein	2/5 (40,0%)	6,50 [5,58; NA]	3/6 (50,0%)	2,92 [0,95; NA]	0,67 [0,06; 7,35] p=0,7518	0,80 [0,21; 3,05] p=0,7439	-10,00% [-68,70%; 48,70%] p=0,7384	0,50 [0,08; 3,26] p=0,4679
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,7324								
Ja	4/8 (50,0%)	14,32 [5,58; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,85; NA]	2,33 [0,34; 16,18] p=0,4006	1,67 [0,52; 5,39] p=0,3935	20,00% [-24,80%; 64,80%] p=0,3816	0,98 [0,22; 4,46] p=0,9848

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	79/200 (39,5%)	29,73 [22,67; NA]	53/201 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,19; 2,78] p=0,0052	1,50 [1,12; 2,00] p=0,0059	13,10% [4,00%; 22,20%] p=0,0047	1,21 [0,85; 1,71] p=0,2933
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,6413								
Ja	18/51 (35,3%)	38,90 [6,87; NA]	13/54 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,74; 4,02] p=0,2099	1,47 [0,80; 2,68] p=0,2129	11,20% [-6,20%; 28,60%] p=0,2057	1,09 [0,53; 2,27] p=0,8121
Nein	65/157 (41,4%)	29,73 [22,24; NA]	43/157 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,17; 3,01] p=0,0091	1,51 [1,10; 2,07] p=0,0102	14,00% [3,60%; 24,40%] p=0,0082	1,23 [0,84; 1,81] p=0,2901
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,4356								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [11,30; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,85; NA]	1,56 [0,17; 14,65] p=0,7083	1,33 [0,32; 5,58] p=0,6936	10,00% [-41,50%; 61,50%] p=0,7034	0,69 [0,11; 4,28] p=0,6935
Nein	81/203 (39,9%)	29,73 [22,24; NA]	53/201 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,22; 2,83] p=0,0039	1,51 [1,14; 2,02] p=0,0045	13,50% [4,50%; 22,60%] p=0,0035	1,23 [0,86; 1,74] p=0,2551
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,6943								
Ja	16/48 (33,3%)	38,90 [7,62; NA]	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,72; 4,36] p=0,2117	1,51 [0,79; 2,92] p=0,2156	11,30% [-6,30%; 28,90%] p=0,2068	1,14 [0,52; 2,51] p=0,7431
Nein	67/160 (41,9%)	28,52 [17,41; NA]	45/161 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,17; 2,96] p=0,0090	1,50 [1,10; 2,04] p=0,0101	13,90% [3,60%; 24,20%] p=0,0082	1,22 [0,84; 1,79] p=0,3001
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4319								
0	43/114 (37,7%)	NA [22,83; NA]	27/121 (22,3%)	NA [NA; NA]	2,11 [1,19; 3,73] p=0,0100	1,69 [1,12; 2,54] p=0,0116	15,40% [3,80%; 27,00%] p=0,0091	1,36 [0,84; 2,20] p=0,2166

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥1	40/94 (42,6%)	23,59 [8,94; NA]	29/90 (32,2%)	NA [8,87; NA]	1,56 [0,85; 2,85] p=0,1490	1,32 [0,90; 1,93] p=0,1522	10,30% [-3,60%; 24,20%] p=0,1451	1,02 [0,63; 1,66] p=0,9278
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2222								
Männlich	48/116 (41,4%)	29,73 [16,10; NA]	28/124 (22,6%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,38; 4,24] p=0,0018	1,83 [1,24; 2,71] p=0,0024	18,80% [7,20%; 30,40%] p=0,0015	1,41 [0,88; 2,25] p=0,1563
Weiblich	35/92 (38,0%)	26,61 [17,35; NA]	28/87 (32,2%)	NA [16,92; NA]	1,29 [0,70; 2,40] p=0,4133	1,18 [0,79; 1,77] p=0,4140	5,90% [-8,10%; 19,80%] p=0,4106	0,96 [0,59; 1,59] p=0,8882

Tabelle 4-160 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EQ-5D VAS – Erstmalige bestätigte Verbesserung, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	51/208 (24,5%)	NA [NA; NA]	33/211 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,07; 2,86] p=0,0221	1,57 [1,06; 2,33] p=0,0251	8,90% [1,30%; 16,60%] p=0,0223	1,11 [0,71; 1,74] p=0,6309
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8736								
Weiß	38/157 (24,2%)	NA [NA; NA]	25/157 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,96; 2,96] p=0,0674	1,52 [0,97; 2,39] p=0,0705	8,30% [-0,50%; 17,10%] p=0,0655	1,09 [0,66; 1,81] p=0,7269
Andere	13/51 (25,5%)	NA [29,63; NA]	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,74; 5,24] p=0,1737	1,72 [0,78; 3,80] p=0,1800	10,70% [-4,60%; 25,90%] p=0,1703	1,10 [0,45; 2,68] p=0,8302

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2241								
Europa	25/128 (19,5%)	NA [NA; NA]	23/129 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,60; 2,10] p=0,7268	1,09 [0,66; 1,83] p=0,7265	1,70% [-7,80%; 11,20%] p=0,7263	0,82 [0,47; 1,45] p=0,4992
Nordamerika	10/32 (31,3%)	NA [16,69; NA]	3/32 (9,4%)	NA [22,87; NA]	4,39 [1,08; 17,89] p=0,0309	3,33 [1,01; 11,00] p=0,0480	21,90% [2,90%; 40,80%] p=0,0238	1,99 [0,55; 7,25] p=0,2964
Andere	16/48 (33,3%)	NA [12,12; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	3,07 [1,13; 8,34] p=0,0247	2,38 [1,07; 5,27] p=0,0325	19,30% [2,90%; 35,80%] p=0,0212	1,68 [0,69; 4,11] p=0,2541
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0920								
PVd	5/26 (19,2%)	NA [11,07; NA]	6/28 (21,4%)	NA [2,76; NA]	0,87 [0,23; 3,30] p=0,8427	0,90 [0,31; 2,59] p=0,8414	-2,20% [-23,70%; 19,30%] p=0,8409	0,49 [0,14; 1,71] p=0,2658
DPd	46/182 (25,3%)	NA [NA; NA]	27/183 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,15; 3,31] p=0,0121	1,71 [1,12; 2,63] p=0,0138	10,50% [2,40%; 18,70%] p=0,0113	1,24 [0,77; 2,00] p=0,3755
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,0932								
1	23/68 (33,8%)	33,18 [16,69; NA]	11/68 (16,2%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,17; 6,00] p=0,0179	2,09 [1,11; 3,95] p=0,0228	17,60% [3,40%; 31,90%] p=0,0152	1,73 [0,84; 3,55] p=0,1368
2 oder 3	28/140 (20,0%)	NA [NA; NA]	22/143 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,74; 2,54] p=0,3096	1,30 [0,78; 2,16] p=0,3109	4,60% [-4,30%; 13,50%] p=0,3084	0,85 [0,48; 1,49] p=0,5668
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0679								
I	38/136 (27,9%)	NA [33,18; NA]	19/132 (14,4%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,25; 4,26] p=0,0068	1,94 [1,18; 3,19] p=0,0088	13,50% [3,90%; 23,20%] p=0,0058	1,55 [0,89; 2,70] p=0,1187
II	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	9/65 (13,8%)	NA [16,76; NA]	1,40 [0,53; 3,65] p=0,4959	1,32 [0,59; 2,97] p=0,4959	4,50% [-8,40%; 17,40%] p=0,4953	0,69 [0,28; 1,70] p=0,4237

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
III	2/12 (16,7%)	NA [3,35; NA]	5/14 (35,7%)	22,37 [2,10; NA]	0,36 [0,06; 2,34] p=0,2844	0,47 [0,11; 1,98] p=0,3020	-19,00% [-51,80%; 13,70%] p=0,2548	0,28 [0,05; 1,44] p=0,1274
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,3651								
Ja	11/44 (25,0%)	33,18 [11,96; NA]	7/35 (20,0%)	NA [2,92; NA]	1,33 [0,46; 3,90] p=0,6010	1,25 [0,54; 2,89] p=0,6014	5,00% [-13,40%; 23,40%] p=0,5947	0,71 [0,27; 1,88] p=0,4905
Nein	40/164 (24,4%)	NA [NA; NA]	26/176 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,08; 3,22] p=0,0253	1,65 [1,06; 2,58] p=0,0274	9,60% [1,20%; 18,00%] p=0,0249	1,18 [0,72; 1,93] p=0,5221
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,6631								
Niedrig	32/126 (25,4%)	NA [NA; NA]	22/129 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,90; 3,05] p=0,1037	1,49 [0,92; 2,42] p=0,1069	8,30% [-1,70%; 18,30%] p=0,1018	1,09 [0,63; 1,89] p=0,7488
Intermediär	15/52 (28,8%)	NA [11,34; NA]	8/52 (15,4%)	NA [22,87; NA]	2,23 [0,85; 5,84] p=0,0998	1,88 [0,87; 4,04] p=0,1083	13,50% [-2,30%; 29,20%] p=0,0937	1,43 [0,61; 3,38] p=0,4118
Hoch	4/30 (13,3%)	33,18 [23,16; NA]	3/30 (10,0%)	NA [11,47; NA]	1,39 [0,28; 6,80] p=0,6901	1,33 [0,33; 5,46] p=0,6890	3,30% [-12,90%; 19,60%] p=0,6872	0,39 [0,06; 2,40] p=0,3088
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5663								
IgG	25/100 (25,0%)	NA [29,63; NA]	14/98 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,97; 4,13] p=0,0587	1,75 [0,97; 3,16] p=0,0639	10,70% [-0,20%; 21,70%] p=0,0553	1,26 [0,66; 2,44] p=0,4846
Nicht-IgG	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	6/36 (16,7%)	NA [22,37; NA]	0,96 [0,26; 3,52] p=0,9531	0,97 [0,33; 2,87] p=0,9528	-0,50% [-18,30%; 17,20%] p=0,9527	0,90 [0,27; 2,94] p=0,8563
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0399								
Hochrisiko	30/123 (24,4%)	NA [33,18; NA]	23/132 (17,4%)	NA [22,87; NA]	1,53 [0,83; 2,81] p=0,1716	1,40 [0,86; 2,27] p=0,1736	7,00% [-3,00%; 16,90%] p=0,1710	0,80 [0,46; 1,39] p=0,4317

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Standardrisiko	19/69 (27,5%)	NA [16,82; NA]	7/70 (10,0%)	NA [NA; NA]	3,42 [1,33; 8,78] p=0,0083	2,75 [1,24; 6,13] p=0,0131	17,50% [4,90%; 30,20%] p=0,0067	2,47 [1,04; 5,87] p=0,0412
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3279								
≤30%	32/133 (24,1%)	NA [NA; NA]	24/121 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,70; 2,33] p=0,4181	1,21 [0,76; 1,94] p=0,4191	4,20% [-5,90%; 14,40%] p=0,4151	0,88 [0,52; 1,49] p=0,6306
>30% – <60%	9/31 (29,0%)	NA [9,27; NA]	4/44 (9,1%)	NA [22,87; NA]	4,09 [1,13; 14,82] p=0,0256	3,19 [1,08; 9,45] p=0,0358	19,90% [1,80%; 38,00%] p=0,0308	2,19 [0,67; 7,12] p=0,1930
≥60%	9/42 (21,4%)	33,18 [23,16; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,63; 6,80] p=0,2260	1,84 [0,67; 5,04] p=0,2342	9,80% [-5,90%; 25,50%] p=0,2205	1,10 [0,36; 3,39] p=0,8675
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5474								
<60 ml/min/1,73 m ²	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,25; 5,92] p=0,8074	1,19 [0,29; 4,93] p=0,8059	1,80% [-12,90%; 16,50%] p=0,8093	0,75 [0,17; 3,37] p=0,7053
≥60 ml/min/1,73 m ²	48/181 (26,5%)	NA [NA; NA]	29/168 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,73 [1,03; 2,91] p=0,0374	1,54 [1,02; 2,32] p=0,0403	9,30% [0,70%; 17,90%] p=0,0349	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6163
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8557								
Normal	44/184 (23,9%)	NA [NA; NA]	26/171 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,02; 3,00] p=0,0396	1,57 [1,01; 2,44] p=0,0427	8,70% [0,50%; 16,90%] p=0,0370	1,14 [0,70; 1,85] p=0,5988
Beeinträchtigt	7/24 (29,2%)	NA [5,75; NA]	7/40 (17,5%)	NA [22,37; NA]	1,94 [0,58; 6,45] p=0,2782	1,67 [0,67; 4,17] p=0,2751	11,70% [-10,00%; 33,30%] p=0,2912	1,11 [0,39; 3,17] p=0,8512
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,8301								
Ja	24/103 (23,3%)	NA [NA; NA]	12/96 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,00; 4,54] p=0,0485	1,86 [0,99; 3,52] p=0,0545	10,80% [0,30%; 21,30%] p=0,0439	1,20 [0,59; 2,40] p=0,6164

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	27/105 (25,7%)	NA [33,18; NA]	21/115 (18,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,81; 2,95] p=0,1822	1,41 [0,85; 2,33] p=0,1842	7,50% [-3,50%; 18,40%] p=0,1819	1,04 [0,58; 1,84] p=0,8999
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1149								
Ja	10/50 (20,0%)	NA [17,68; NA]	8/46 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,42; 3,33] p=0,7449	1,15 [0,50; 2,66] p=0,7441	2,60% [-13,00%; 18,20%] p=0,7429	0,59 [0,23; 1,54] p=0,2828
Nein	41/158 (25,9%)	NA [NA; NA]	25/165 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,96 [1,13; 3,42] p=0,0163	1,71 [1,09; 2,68] p=0,0183	10,80% [2,00%; 19,60%] p=0,0156	1,25 [0,76; 2,07] p=0,3735
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1427								
Ja	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	5/33 (15,2%)	NA [2,92; NA]	1,12 [0,29; 4,33] p=0,8705	1,10 [0,35; 3,43] p=0,8695	1,50% [-16,60%; 19,60%] p=0,8697	0,61 [0,17; 2,14] p=0,4363
Nein	46/178 (25,8%)	NA [NA; NA]	28/178 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,10; 3,15] p=0,0189	1,64 [1,08; 2,50] p=0,0209	10,10% [1,70%; 18,50%] p=0,0178	1,20 [0,75; 1,93] p=0,4446
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,6333								
Ja	50/203 (24,6%)	NA [NA; NA]	32/205 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,77 [1,08; 2,90] p=0,0232	1,58 [1,06; 2,35] p=0,0251	9,00% [1,30%; 16,80%] p=0,0222	1,12 [0,72; 1,75] p=0,6190
Nein	1/5 (20,0%)	NA [11,07; NA]	1/6 (16,7%)	NA [2,30; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	0,82 [0,05; 14,19] p=0,8893
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,4927								
Ja	3/8 (37,5%)	23,16 [11,07; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,54; NA]	1,40 [0,20; 10,03] p=0,7445	1,25 [0,34; 4,60] p=0,7370	7,50% [-36,50%; 51,50%] p=0,7381	0,46 [0,08; 2,81] p=0,4023

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	48/200 (24,0%)	NA [NA; NA]	30/201 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,08; 2,98] p=0,0219	1,61 [1,06; 2,43] p=0,0238	9,10% [1,40%; 16,80%] p=0,0209	1,15 [0,73; 1,82] p=0,5497
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,5133								
Ja	10/51 (19,6%)	NA [23,16; NA]	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,57; 4,69] p=0,3579	1,51 [0,62; 3,67] p=0,3604	6,60% [-7,50%; 20,80%] p=0,3559	0,91 [0,34; 2,43] p=0,8464
Nein	41/157 (26,1%)	NA [NA; NA]	26/157 (16,6%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,03; 3,09] p=0,0391	1,58 [1,02; 2,44] p=0,0419	9,60% [0,60%; 18,60%] p=0,0375	1,17 [0,71; 1,91] p=0,5388
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,4480								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [16,82; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,54; NA]	1,56 [0,17; 14,65] p=0,7083	1,33 [0,32; 5,58] p=0,6936	10,00% [-41,50%; 61,50%] p=0,7034	0,32 [0,03; 3,15] p=0,3254
Nein	49/203 (24,1%)	NA [NA; NA]	30/201 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,10; 3,00] p=0,0197	1,62 [1,07; 2,44] p=0,0217	9,20% [1,50%; 16,90%] p=0,0187	1,16 [0,73; 1,83] p=0,5233
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3551								
Ja	9/48 (18,8%)	NA [23,16; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,48; 4,17] p=0,5269	1,34 [0,54; 3,31] p=0,5269	4,70% [-9,90%; 19,40%] p=0,5249	0,81 [0,29; 2,21] p=0,6766
Nein	42/160 (26,3%)	NA [NA; NA]	26/161 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,07; 3,20] p=0,0270	1,63 [1,05; 2,52] p=0,0295	10,10% [1,20%; 19,00%] p=0,0257	1,19 [0,73; 1,95] p=0,4782
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1456								
0	30/114 (26,3%)	NA [33,18; NA]	16/121 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,20; 4,59] p=0,0116	1,99 [1,15; 3,45] p=0,0142	13,10% [3,00%; 23,20%] p=0,0110	1,44 [0,79; 2,65] p=0,2379

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥1	21/94 (22,3%)	NA [NA; NA]	17/90 (18,9%)	NA [22,87; NA]	1,24 [0,60; 2,53] p=0,5642	1,18 [0,67; 2,09] p=0,5642	3,50% [-8,20%; 15,10%] p=0,5623	0,78 [0,41; 1,49] p=0,4571
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0379								
Männlich	30/116 (25,9%)	NA [NA; NA]	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	3,26 [1,57; 6,73] p=0,0010	2,67 [1,44; 4,97] p=0,0019	16,20% [6,70%; 25,70%] p=0,0009	1,77 [0,90; 3,46] p=0,0958
Weiblich	21/92 (22,8%)	NA [29,63; NA]	21/87 (24,1%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,47; 1,86] p=0,8365	0,95 [0,56; 1,60] p=0,8360	-1,30% [-13,70%; 11,10%] p=0,8361	0,71 [0,39; 1,30] p=0,2675

Tabelle 4-161 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	68/208 (32,7%)	NA [31,93; NA]	45/211 (21,3%)	NA [34,00; NA]	1,81 [1,16; 2,81] p=0,0083	1,54 [1,11; 2,13] p=0,0091	11,50% [3,10%; 20,00%] p=0,0075	1,25 [0,86; 1,84] p=0,2433
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9300								
Weiß	51/157 (32,5%)	NA [NA; NA]	33/157 (21,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,09; 3,01] p=0,0220	1,54 [1,06; 2,25] p=0,0240	11,50% [1,80%; 21,20%] p=0,0207	1,30 [0,84; 2,02] p=0,2395
Andere	17/51 (33,3%)	34,00 [22,57; NA]	12/54 (22,2%)	NA [34,00; NA]	1,75 [0,74; 4,16] p=0,2053	1,50 [0,80; 2,82] p=0,2087	11,10% [-5,90%; 28,20%] p=0,2012	1,25 [0,59; 2,63] p=0,5658

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2363								
Europa	41/128 (32,0%)	NA [20,89; NA]	27/129 (20,9%)	34,00 [34,00; NA]	1,78 [1,01; 3,13] p=0,0441	1,53 [1,01; 2,33] p=0,0469	11,10% [0,40%; 21,80%] p=0,0421	1,42 [0,87; 2,31] p=0,1579
Nordamerika	11/32 (34,4%)	NA [3,42; NA]	4/32 (12,5%)	NA [22,80; NA]	3,67 [1,02; 13,14] p=0,0404	2,75 [0,98; 7,74] p=0,0552	21,90% [1,80%; 41,90%] p=0,0325	2,34 [0,74; 7,38] p=0,1464
Andere	16/48 (33,3%)	34,00 [23,00; NA]	14/50 (28,0%)	NA [5,75; NA]	1,29 [0,54; 3,04] p=0,5689	1,19 [0,66; 2,17] p=0,5677	5,30% [-12,90%; 23,60%] p=0,5666	0,80 [0,39; 1,64] p=0,5397
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,3241								
PVd	5/26 (19,2%)	29,37 [17,48; NA]	5/28 (17,9%)	NA [5,72; NA]	1,09 [0,28; 4,33] p=0,8976	1,08 [0,35; 3,30] p=0,8967	1,40% [-19,40%; 22,10%] p=0,8968	0,53 [0,14; 2,08] p=0,3617
DPd	63/182 (34,6%)	NA [31,93; NA]	40/183 (21,9%)	NA [34,00; NA]	1,89 [1,19; 3,01] p=0,0069	1,58 [1,13; 2,22] p=0,0079	12,80% [3,60%; 21,90%] p=0,0063	1,38 [0,93; 2,05] p=0,1153
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9705								
1	19/68 (27,9%)	NA [31,93; NA]	14/68 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,68; 3,30] p=0,3190	1,36 [0,74; 2,48] p=0,3209	7,40% [-7,00%; 21,70%] p=0,3154	1,31 [0,65; 2,62] p=0,4475
2 oder 3	49/140 (35,0%)	34,00 [20,89; NA]	31/143 (21,7%)	NA [34,00; NA]	1,95 [1,15; 3,30] p=0,0130	1,61 [1,10; 2,37] p=0,0147	13,30% [2,90%; 23,70%] p=0,0120	1,24 [0,79; 1,96] p=0,3447
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6587								
I	46/136 (33,8%)	NA [29,37; NA]	29/132 (22,0%)	NA [34,00; NA]	1,81 [1,05; 3,13] p=0,0310	1,54 [1,03; 2,29] p=0,0337	11,90% [1,20%; 22,50%] p=0,0289	1,33 [0,83; 2,13] p=0,2295
II	18/60 (30,0%)	NA [17,41; NA]	12/65 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,82; 4,36] p=0,1328	1,63 [0,86; 3,08] p=0,1374	11,50% [-3,40%; 26,50%] p=0,1303	1,32 [0,63; 2,75] p=0,4648

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
III	4/12 (33,3%)	NA [0,16; NA]	4/14 (28,6%)	NA [0,92; NA]	1,25 [0,24; 6,63] p=0,7970	1,17 [0,37; 3,69] p=0,7930	4,80% [-30,90%; 40,40%] p=0,7935	0,83 [0,20; 3,47] p=0,7963
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2682								
Ja	12/44 (27,3%)	NA [8,61; NA]	8/35 (22,9%)	NA [2,96; NA]	1,27 [0,45; 3,55] p=0,6560	1,19 [0,55; 2,59] p=0,6558	4,40% [-14,70%; 23,60%] p=0,6513	0,83 [0,32; 2,15] p=0,7086
Nein	56/164 (34,1%)	NA [31,93; NA]	37/176 (21,0%)	NA [34,00; NA]	1,95 [1,20; 3,17] p=0,0068	1,62 [1,14; 2,32] p=0,0077	13,10% [3,70%; 22,60%] p=0,0064	1,38 [0,91; 2,09] p=0,1299
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,2352								
Niedrig	48/126 (38,1%)	34,00 [17,41; NA]	28/129 (21,7%)	NA [34,00; NA]	2,22 [1,28; 3,85] p=0,0043	1,75 [1,18; 2,61] p=0,0054	16,40% [5,30%; 27,50%] p=0,0037	1,52 [0,95; 2,43] p=0,0771
Intermediär	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,35; 2,26] p=0,8141	0,92 [0,45; 1,89] p=0,8133	-1,90% [-17,90%; 14,00%] p=0,8132	0,78 [0,34; 1,79] p=0,5615
Hoch	9/30 (30,0%)	29,37 [3,22; NA]	5/30 (16,7%)	NA [5,72; NA]	2,14 [0,62; 7,39] p=0,2260	1,80 [0,68; 4,74] p=0,2345	13,30% [-7,80%; 34,50%] p=0,2163	1,39 [0,45; 4,31] p=0,5648
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5142								
IgG	36/100 (36,0%)	34,00 [11,24; NA]	21/98 (21,4%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,10; 3,88] p=0,0239	1,68 [1,06; 2,66] p=0,0272	14,60% [2,10%; 27,00%] p=0,0216	1,53 [0,89; 2,63] p=0,1202
Nicht-IgG	7/31 (22,6%)	31,93 [23,00; NA]	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,37; 3,93] p=0,7547	1,16 [0,46; 2,95] p=0,7529	3,10% [-16,50%; 22,70%] p=0,7537	1,10 [0,38; 3,15] p=0,8632
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1648								
Hochrisiko	39/123 (31,7%)	34,00 [29,37; NA]	32/132 (24,2%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,84; 2,52] p=0,1847	1,31 [0,88; 1,95] p=0,1859	7,50% [-3,50%; 18,50%] p=0,1836	0,99 [0,62; 1,59] p=0,9720

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Standardrisiko	23/69 (33,3%)	NA [8,02; NA]	13/70 (18,6%)	NA [34,00; NA]	2,19 [1,00; 4,80] p=0,0478	1,79 [0,99; 3,25] p=0,0533	14,80% [0,40%; 29,10%] p=0,0442	1,78 [0,90; 3,52] p=0,0960
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,1566								
≤30%	51/133 (38,3%)	34,00 [17,48; NA]	26/121 (21,5%)	NA [34,00; NA]	2,27 [1,30; 3,97] p=0,0036	1,78 [1,19; 2,67] p=0,0049	16,90% [5,80%; 27,90%] p=0,0028	1,60 [0,99; 2,56] p=0,0532
>30% – <60%	6/31 (19,4%)	NA [22,57; NA]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,26; 2,54] p=0,7273	0,85 [0,35; 2,10] p=0,7270	-3,40% [-22,00%; 15,20%] p=0,7226	0,63 [0,23; 1,76] p=0,3819
≥60%	11/42 (26,2%)	NA [20,89; NA]	9/43 (20,9%)	NA [12,19; NA]	1,34 [0,49; 3,67] p=0,5699	1,25 [0,58; 2,71] p=0,5690	5,30% [-12,80%; 23,30%] p=0,5672	1,03 [0,42; 2,52] p=0,9430
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3580								
<60 ml/min/1,73 m ²	11/27 (40,7%)	17,41 [2,73; NA]	8/43 (18,6%)	NA [12,19; NA]	3,01 [1,01; 8,91] p=0,0441	2,19 [1,01; 4,75] p=0,0469	22,10% [0,30%; 44,00%] p=0,0474	2,03 [0,81; 5,06] p=0,1297
≥60 ml/min/1,73 m ²	57/181 (31,5%)	NA [31,93; NA]	37/168 (22,0%)	NA [34,00; NA]	1,63 [1,01; 2,63] p=0,0467	1,43 [1,00; 2,04] p=0,0493	9,50% [0,20%; 18,70%] p=0,0442	1,20 [0,79; 1,82] p=0,3906
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0517								
Normal	63/184 (34,2%)	NA [29,37; NA]	34/171 (19,9%)	NA [34,00; NA]	2,10 [1,29; 3,40] p=0,0025	1,72 [1,20; 2,47] p=0,0032	14,40% [5,30%; 23,50%] p=0,0020	1,49 [0,98; 2,27] p=0,0601
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [3,61; NA]	11/40 (27,5%)	NA [2,50; NA]	0,69 [0,21; 2,31] p=0,5541	0,76 [0,30; 1,92] p=0,5577	-6,70% [-28,00%; 14,70%] p=0,5404	0,62 [0,21; 1,81] p=0,3834
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,6051								
Ja	34/103 (33,0%)	34,00 [20,89; NA]	21/96 (21,9%)	NA [22,80; NA]	1,76 [0,93; 3,32] p=0,0800	1,51 [0,94; 2,41] p=0,0846	11,10% [-1,10%; 23,40%] p=0,0756	1,14 [0,66; 1,97] p=0,6465

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	34/105 (32,4%)	NA [31,93; NA]	24/115 (20,9%)	34,00 [34,00; NA]	1,82 [0,99; 3,33] p=0,0535	1,55 [0,99; 2,44] p=0,0560	11,50% [-0,10%; 23,10%] p=0,0524	1,38 [0,82; 2,34] p=0,2265
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7068								
Ja	15/50 (30,0%)	34,00 [8,97; NA]	8/46 (17,4%)	NA [5,72; NA]	2,04 [0,77; 5,39] p=0,1503	1,73 [0,81; 3,68] p=0,1591	12,60% [-4,20%; 29,40%] p=0,1406	0,94 [0,38; 2,32] p=0,8887
Nein	53/158 (33,5%)	NA [31,93; NA]	37/165 (22,4%)	NA [34,00; NA]	1,75 [1,07; 2,86] p=0,0261	1,50 [1,04; 2,14] p=0,0278	11,10% [1,40%; 20,90%] p=0,0251	1,33 [0,87; 2,02] p=0,1861
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4899								
Ja	10/30 (33,3%)	29,37 [6,44; NA]	7/33 (21,2%)	NA [5,72; NA]	1,86 [0,60; 5,74] p=0,2829	1,57 [0,69; 3,60] p=0,2857	12,10% [-9,80%; 34,00%] p=0,2777	0,85 [0,30; 2,41] p=0,7640
Nein	58/178 (32,6%)	NA [31,93; NA]	38/178 (21,3%)	NA [34,00; NA]	1,78 [1,11; 2,87] p=0,0171	1,53 [1,07; 2,17] p=0,0187	11,20% [2,10%; 20,40%] p=0,0160	1,34 [0,89; 2,02] p=0,1616
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9811								
Ja	66/203 (32,5%)	NA [31,93; NA]	45/205 (22,0%)	NA [34,00; NA]	1,71 [1,10; 2,67] p=0,0167	1,48 [1,07; 2,05] p=0,0180	10,60% [2,00%; 19,10%] p=0,0158	1,24 [0,84; 1,81] p=0,2744
Nein	2/5 (40,0%)	4,27 [3,35; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,6436								
Ja	3/8 (37,5%)	NA [0,26; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,12; NA]	2,40 [0,29; 19,78] p=0,4234	1,88 [0,41; 8,65] p=0,4203	17,50% [-24,20%; 59,20%] p=0,4109	1,85 [0,31; 11,08] p=0,5025

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	65/200 (32,5%)	NA [31,93; NA]	43/201 (21,4%)	NA [34,00; NA]	1,77 [1,13; 2,77] p=0,0123	1,52 [1,09; 2,12] p=0,0135	11,10% [2,50%; 19,70%] p=0,0115	1,26 [0,86; 1,86] p=0,2397
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,5041								
Ja	14/51 (27,5%)	NA [8,97; NA]	10/54 (18,5%)	NA [12,19; NA]	1,67 [0,66; 4,18] p=0,2783	1,48 [0,72; 3,03] p=0,2810	8,90% [-7,10%; 25,00%] p=0,2751	0,89 [0,39; 2,07] p=0,7896
Nein	54/157 (34,4%)	NA [31,93; NA]	35/157 (22,3%)	NA [34,00; NA]	1,83 [1,11; 3,01] p=0,0175	1,54 [1,07; 2,22] p=0,0193	12,10% [2,20%; 22,00%] p=0,0164	1,38 [0,90; 2,12] p=0,1388
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,6424								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [0,26; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,12; NA]	2,67 [0,25; 28,44] p=0,4250	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4074	20,00% [-29,60%; 69,60%] p=0,4292	1,99 [0,28; 14,15] p=0,4934
Nein	66/203 (32,5%)	NA [31,93; NA]	43/201 (21,4%)	NA [34,00; NA]	1,77 [1,13; 2,77] p=0,0119	1,52 [1,09; 2,12] p=0,0132	11,10% [2,50%; 19,70%] p=0,0111	1,27 [0,86; 1,86] p=0,2308
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3359								
Ja	13/48 (27,1%)	NA [9,10; NA]	10/50 (20,0%)	NA [12,19; NA]	1,49 [0,58; 3,81] p=0,4106	1,35 [0,66; 2,79] p=0,4111	7,10% [-9,70%; 23,80%] p=0,4075	0,80 [0,34; 1,88] p=0,6062
Nein	55/160 (34,4%)	NA [31,93; NA]	35/161 (21,7%)	NA [34,00; NA]	1,89 [1,15; 3,10] p=0,0119	1,58 [1,10; 2,27] p=0,0133	12,60% [2,90%; 22,40%] p=0,0110	1,41 [0,92; 2,16] p=0,1103
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5015								
0	36/114 (31,6%)	NA [31,93; NA]	26/121 (21,5%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,94; 3,03] p=0,0800	1,47 [0,95; 2,27] p=0,0826	10,10% [-1,10%; 21,30%] p=0,0785	1,12 [0,68; 1,87] p=0,6520

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥1	32/94 (34,0%)	NA [8,90; NA]	19/90 (21,1%)	NA [34,00; NA]	1,93 [0,99; 3,74] p=0,0507	1,61 [0,99; 2,63] p=0,0552	12,90% [0,20%; 25,70%] p=0,0470	1,54 [0,87; 2,72] p=0,1390
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1258								
Männlich	34/116 (29,3%)	NA [31,93; NA]	27/124 (21,8%)	NA [34,00; NA]	1,49 [0,83; 2,67] p=0,1812	1,35 [0,87; 2,08] p=0,1827	7,50% [-3,50%; 18,60%] p=0,1800	0,98 [0,59; 1,63] p=0,9373
Weiblich	34/92 (37,0%)	34,00 [8,90; NA]	18/87 (20,7%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,15; 4,39] p=0,0169	1,79 [1,09; 2,92] p=0,0204	16,30% [3,20%; 29,30%] p=0,0144	1,79 [1,01; 3,17] p=0,0466

Tabelle 4-162 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EQ-5D VAS – Erstmalige bestätigte Verschlechterung, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	21/208 (10,1%)	NA [NA; NA]	18/211 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,63; 2,39] p=0,5608	1,20 [0,66; 2,17] p=0,5593	1,60% [-3,90%; 7,20%] p=0,5577	0,82 [0,43; 1,56] p=0,5475
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7912								
Weiß	16/157 (10,2%)	NA [NA; NA]	13/157 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,58; 2,71] p=0,5593	1,23 [0,61; 2,47] p=0,5596	1,90% [-4,50%; 8,30%] p=0,5585	0,90 [0,43; 1,88] p=0,7849
Andere	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,29; 3,92] p=0,9247	1,06 [0,33; 3,44] p=0,9243	0,50% [-10,70%; 11,80%] p=0,9243	0,78 [0,22; 2,75] p=0,7034

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5864								
Europa	12/128 (9,4%)	NA [NA; NA]	12/129 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,43; 2,34] p=0,9841	1,01 [0,47; 2,16] p=0,9840	0,10% [-7,00%; 7,20%] p=0,9840	0,82 [0,36; 1,82] p=0,6209
Nordamerika	4/32 (12,5%)	33,97 [33,97; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,43 [0,47; 42,02] p=0,1656	4,00 [0,47; 33,86] p=0,2033	9,40% [-3,60%; 22,30%] p=0,1558	2,41 [0,27; 21,64] p=0,4336
Andere	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,28; 3,87] p=0,9460	1,04 [0,32; 3,37] p=0,9457	0,40% [-11,60%; 12,40%] p=0,9457	0,68 [0,20; 2,37] p=0,5467
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9848								
PVd	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,10% [-16,70%; 2,40%] p=0,1422	NA [NA; NA] p=0,9977
DPd	21/182 (11,5%)	NA [NA; NA]	16/183 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,69; 2,70] p=0,3770	1,32 [0,71; 2,45] p=0,3783	2,80% [-3,40%; 9,00%] p=0,3760	0,98 [0,51; 1,89] p=0,9626
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,3654								
1	4/68 (5,9%)	NA [NA; NA]	2/68 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,36; 11,65] p=0,4054	2,00 [0,38; 10,56] p=0,4142	2,90% [-3,90%; 9,80%] p=0,4024	1,80 [0,33; 9,82] p=0,4990
2 oder 3	17/140 (12,1%)	NA [NA; NA]	16/143 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,53; 2,27] p=0,8029	1,08 [0,57; 2,06] p=0,8026	1,00% [-6,50%; 8,40%] p=0,8026	0,71 [0,36; 1,42] p=0,3376
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,7195								
I	12/136 (8,8%)	NA [NA; NA]	10/132 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,49; 2,83] p=0,7104	1,17 [0,52; 2,60] p=0,7102	1,20% [-5,30%; 7,80%] p=0,7095	0,91 [0,39; 2,11] p=0,8177
II	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	6/65 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,49; 4,65] p=0,4692	1,44 [0,53; 3,92] p=0,4705	4,10% [-7,00%; 15,20%] p=0,4693	0,87 [0,30; 2,54] p=0,8033

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	1/12 (8,3%)	NA [3,19; NA]	2/14 (14,3%)	NA [1,64; NA]	0,55 [0,04; 6,89] p=0,6424	0,58 [0,06; 5,67] p=0,6421	-6,00% [-30,00%; 18,10%] p=0,6282	0,23 [0,02; 2,75] p=0,2463
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,5659								
Ja	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,39; 11,63] p=0,3831	1,99 [0,41; 9,64] p=0,3934	5,60% [-6,50%; 17,80%] p=0,3612	1,49 [0,29; 7,76] p=0,6329
Nein	16/164 (9,8%)	NA [NA; NA]	16/176 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,52; 2,24] p=0,8340	1,07 [0,56; 2,08] p=0,8338	0,70% [-5,60%; 6,90%] p=0,8339	0,77 [0,38; 1,54] p=0,4593
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8063								
Niedrig	14/126 (11,1%)	NA [NA; NA]	11/129 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,58; 3,08] p=0,4887	1,30 [0,61; 2,76] p=0,4894	2,60% [-4,70%; 9,90%] p=0,4880	1,00 [0,45; 2,21] p=0,9977
Intermediär	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,27; 3,68] p=1,0000	1,00 [0,31; 3,25] p=1,0000	0,00% [-11,30%; 11,30%] p=1,0000	0,72 [0,21; 2,53] p=0,6119
Hoch	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,13; 7,61] p=1,0000	1,00 [0,15; 6,64] p=1,0000	0,00% [-12,60%; 12,60%] p=1,0000	0,54 [0,07; 3,88] p=0,5407
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5017								
IgG	10/100 (10,0%)	NA [33,97; NA]	10/98 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,39; 2,46] p=0,9621	0,98 [0,43; 2,25] p=0,9620	-0,20% [-8,60%; 8,20%] p=0,9620	0,76 [0,31; 1,85] p=0,5485
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [28,68; NA]	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,28; 11,68] p=0,5252	1,74 [0,31; 9,76] p=0,5279	4,10% [-8,70%; 16,90%] p=0,5285	1,45 [0,24; 8,73] p=0,6880
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3638								
Hochrisiko	9/123 (7,3%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,35; 2,17] p=0,7634	0,88 [0,38; 2,05] p=0,7632	-1,00% [-7,60%; 5,60%] p=0,7624	0,64 [0,26; 1,56] p=0,3247

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	9/69 (13,0%)	NA [33,97; NA]	7/70 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,47; 3,85] p=0,5754	1,30 [0,52; 3,31] p=0,5755	3,00% [-7,60%; 13,70%] p=0,5739	1,09 [0,41; 2,93] p=0,8652
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4271								
≤30%	16/133 (12,0%)	NA [NA; NA]	11/121 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,61; 3,08] p=0,4487	1,32 [0,64; 2,74] p=0,4502	2,90% [-4,60%; 10,50%] p=0,4447	1,02 [0,47; 2,21] p=0,9603
>30% – <60%	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,04; 3,14] p=0,3192	0,35 [0,04; 3,02] p=0,3432	-5,90% [-16,40%; 4,70%] p=0,2749	0,28 [0,03; 2,49] p=0,2523
≥60%	4/42 (9,5%)	NA [28,52; NA]	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,29; 6,69] p=0,6712	1,36 [0,33; 5,73] p=0,6708	2,50% [-9,10%; 14,20%] p=0,6695	0,95 [0,21; 4,30] p=0,9493
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2921								
<60 ml/min/1,73 m ²	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,18; 3,38] p=0,7313	0,80 [0,22; 2,92] p=0,7312	-2,80% [-18,60%; 12,90%] p=0,7234	0,50 [0,12; 2,02] p=0,3317
≥60 ml/min/1,73 m ²	18/181 (9,9%)	NA [NA; NA]	12/168 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,67; 3,08] p=0,3515	1,39 [0,69; 2,80] p=0,3539	2,80% [-3,00%; 8,60%] p=0,3475	1,05 [0,50; 2,19] p=0,9021
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7642								
Normal	18/184 (9,8%)	NA [NA; NA]	15/171 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,55; 2,31] p=0,7435	1,11 [0,58; 2,14] p=0,7434	1,00% [-5,00%; 7,00%] p=0,7427	0,83 [0,41; 1,65] p=0,5904
Beeinträchtigt	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,33; 9,53] p=0,5098	1,67 [0,36; 7,61] p=0,5096	5,00% [-10,50%; 20,50%] p=0,5285	1,19 [0,24; 5,91] p=0,8328
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,9735								
Ja	12/103 (11,7%)	NA [NA; NA]	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,51; 3,18] p=0,6025	1,24 [0,55; 2,82] p=0,6027	2,30% [-6,20%; 10,80%] p=0,6001	0,83 [0,35; 1,98] p=0,6725

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	9/115 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,42; 2,90] p=0,8407	1,09 [0,45; 2,65] p=0,8404	0,70% [-6,50%; 8,00%] p=0,8406	0,87 [0,34; 2,19] p=0,7609
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0947								
Ja	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,12; 2,33] p=0,3910	0,55 [0,14; 2,18] p=0,3967	-4,90% [-16,00%; 6,30%] p=0,3918	0,38 [0,09; 1,64] p=0,1958
Nein	18/158 (11,4%)	NA [NA; NA]	13/165 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,71; 3,18] p=0,2846	1,45 [0,73; 2,85] p=0,2872	3,50% [-2,90%; 10,00%] p=0,2847	1,09 [0,53; 2,23] p=0,8134
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1344								
Ja	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	5/33 (15,2%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,14; 2,86] p=0,5429	0,66 [0,17; 2,53] p=0,5443	-5,20% [-21,40%; 11,10%] p=0,5350	0,43 [0,10; 1,82] p=0,2495
Nein	18/178 (10,1%)	NA [NA; NA]	13/178 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,68; 3,01] p=0,3480	1,39 [0,70; 2,74] p=0,3500	2,80% [-3,00%; 8,70%] p=0,3467	1,04 [0,51; 2,12] p=0,9212
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9999								
Ja	21/203 (10,3%)	NA [NA; NA]	18/205 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,62; 2,32] p=0,5915	1,18 [0,65; 2,14] p=0,5916	1,60% [-4,10%; 7,30%] p=0,5910	0,86 [0,46; 1,63] p=0,6516
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9861								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [3,12; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9984

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	21/200 (10,5%)	NA [NA; NA]	17/201 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,65; 2,49] p=0,4856	1,24 [0,68; 2,28] p=0,4862	2,00% [-3,70%; 7,80%] p=0,4849	0,91 [0,48; 1,74] p=0,7846
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,0868								
Ja	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,12; 2,12] p=0,3411	0,53 [0,14; 2,01] p=0,3494	-5,20% [-15,80%; 5,40%] p=0,3328	0,37 [0,09; 1,51] p=0,1652
Nein	18/157 (11,5%)	NA [NA; NA]	12/157 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,73; 3,37] p=0,2501	1,50 [0,75; 3,01] p=0,2536	3,80% [-2,70%; 10,30%] p=0,2484	1,14 [0,55; 2,38] p=0,7187
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9883								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [3,12; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9985
Nein	21/203 (10,3%)	NA [NA; NA]	17/201 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,64; 2,44] p=0,5164	1,22 [0,67; 2,25] p=0,5168	1,90% [-3,80%; 7,60%] p=0,5155	0,90 [0,47; 1,72] p=0,7592
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,0807								
Ja	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,12; 2,08] p=0,3270	0,52 [0,14; 1,97] p=0,3357	-5,80% [-17,10%; 5,60%] p=0,3192	0,36 [0,09; 1,48] p=0,1567
Nein	18/160 (11,3%)	NA [NA; NA]	12/161 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,73; 3,38] p=0,2434	1,51 [0,75; 3,03] p=0,2469	3,80% [-2,60%; 10,20%] p=0,2419	1,15 [0,55; 2,38] p=0,7185
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9261								
0	12/114 (10,5%)	NA [NA; NA]	11/121 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,50; 2,78] p=0,7119	1,16 [0,53; 2,52] p=0,7116	1,40% [-6,20%; 9,00%] p=0,7118	0,81 [0,36; 1,85] p=0,6182

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥1	9/94 (9,6%)	NA [NA; NA]	7/90 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,45; 3,53] p=0,6663	1,23 [0,48; 3,17] p=0,6663	1,80% [-6,30%; 9,90%] p=0,6647	0,99 [0,36; 2,66] p=0,9777
EQ-5D VAS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2990								
Männlich	10/116 (8,6%)	NA [NA; NA]	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,40; 2,38] p=0,9454	0,97 [0,43; 2,20] p=0,9453	-0,30% [-7,40%; 6,90%] p=0,9453	0,65 [0,27; 1,53] p=0,3202
Weiblich	11/92 (12,0%)	NA [33,97; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,57; 4,21] p=0,3859	1,49 [0,60; 3,66] p=0,3890	3,90% [-4,80%; 12,70%] p=0,3812	1,25 [0,48; 3,23] p=0,6523

Morbidität – EORTC-QLQ C30 Symptomskalen – RCT**Schmerz**

Tabelle 4-163 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Schmerz)* – *Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	121/208 (58,2%)	3,42 [2,69; 6,34]	104/211 (49,3%)	3,02 [2,10; 22,67]	1,46 [0,99; 2,14] p=0,0568	1,19 [0,99; 1,43] p=0,0575	9,40% [-0,20%; 18,90%] p=0,0550	1,21 [0,93; 1,58] p=0,1630
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0647								
Weiß	87/157 (55,4%)	4,04 [2,89; 7,79]	79/157 (50,3%)	2,27 [1,97; 29,34]	1,23 [0,79; 1,91] p=0,3665	1,10 [0,89; 1,36] p=0,3666	5,10% [-5,90%; 16,10%] p=0,3651	1,04 [0,76; 1,41] p=0,8153

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	34/51 (66,7%)	2,27 [0,30; 3,81]	25/54 (46,3%)	3,42 [2,69; NA]	2,32 [1,05; 5,12] p=0,0364	1,44 [1,02; 2,04] p=0,0392	20,40% [1,80%; 38,90%] p=0,0314	1,73 [1,03; 2,90] p=0,0389
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5033								
Europa	66/128 (51,6%)	6,74 [2,73; 30,16]	60/129 (46,5%)	5,75 [2,07; NA]	1,22 [0,75; 2,00] p=0,4189	1,11 [0,86; 1,42] p=0,4187	5,10% [-7,20%; 17,30%] p=0,4174	1,13 [0,80; 1,61] p=0,4955
Nordamerika	20/32 (62,5%)	3,09 [1,81; 17,41]	18/32 (56,3%)	2,04 [1,15; 6,04]	1,30 [0,48; 3,52] p=0,6135	1,11 [0,74; 1,67] p=0,6116	6,30% [-17,80%; 30,30%] p=0,6100	0,91 [0,47; 1,73] p=0,7620
Andere	35/48 (72,9%)	2,60 [1,91; 5,03]	26/50 (52,0%)	3,02 [1,22; NA]	2,48 [1,07; 5,78] p=0,0336	1,40 [1,02; 1,93] p=0,0367	20,90% [2,20%; 39,60%] p=0,0284	1,47 [0,88; 2,44] p=0,1390
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0894								
PVd	15/26 (57,7%)	2,27 [0,26; 3,61]	20/28 (71,4%)	0,99 [0,89; 1,54]	0,55 [0,18; 1,69] p=0,2954	0,81 [0,54; 1,21] p=0,3001	-13,70% [-39,00%; 11,60%] p=0,2875	0,83 [0,42; 1,65] p=0,5956
DPd	106/182 (58,2%)	3,81 [2,73; 7,59]	84/183 (45,9%)	5,75 [2,30; 29,34]	1,64 [1,09; 2,49] p=0,0185	1,27 [1,04; 1,55] p=0,0194	12,30% [2,20%; 22,50%] p=0,0174	1,26 [0,94; 1,68] p=0,1159
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,6913								
1	38/68 (55,9%)	4,14 [2,92; 30,16]	35/68 (51,5%)	3,42 [2,07; NA]	1,19 [0,61; 2,35] p=0,6073	1,09 [0,79; 1,48] p=0,6064	4,40% [-12,30%; 21,20%] p=0,6056	1,03 [0,65; 1,63] p=0,9138
2 oder 3	83/140 (59,3%)	2,76 [2,27; 5,91]	69/143 (48,3%)	2,92 [1,58; 24,44]	1,56 [0,98; 2,50] p=0,0632	1,23 [0,99; 1,53] p=0,0645	11,00% [-0,50%; 22,60%] p=0,0611	1,25 [0,90; 1,72] p=0,1800
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6259								
I	81/136 (59,6%)	3,61 [2,73; 7,62]	64/132 (48,5%)	5,75 [2,27; NA]	1,56 [0,96; 2,54] p=0,0695	1,23 [0,98; 1,54] p=0,0716	11,10% [-0,80%; 22,90%] p=0,0673	1,29 [0,93; 1,80] p=0,1242

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
II	33/60 (55,0%)	2,69 [1,91; 5,03]	34/65 (52,3%)	2,20 [1,41; 11,30]	1,11 [0,55; 2,25] p=0,7639	1,05 [0,76; 1,46] p=0,7628	2,70% [-14,80%; 20,20%] p=0,7629	0,99 [0,61; 1,61] p=0,9716
III	7/12 (58,3%)	11,50 [0,20; NA]	6/14 (42,9%)	1,54 [0,95; NA]	1,87 [0,39; 8,89] p=0,4404	1,36 [0,63; 2,94] p=0,4332	15,50% [-22,60%; 53,60%] p=0,4257	0,98 [0,32; 2,99] p=0,9670
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,3180								
Ja	27/44 (61,4%)	2,79 [2,43; 3,81]	20/35 (57,1%)	1,31 [1,15; 2,69]	1,19 [0,48; 2,94] p=0,7060	1,07 [0,74; 1,55] p=0,7062	4,20% [-17,60%; 26,00%] p=0,7045	0,75 [0,42; 1,36] p=0,3453
Nein	94/164 (57,3%)	3,81 [2,56; 16,92]	84/176 (47,7%)	5,65 [2,27; 29,34]	1,47 [0,96; 2,26] p=0,0773	1,20 [0,98; 1,47] p=0,0776	9,60% [-1,00%; 20,20%] p=0,0754	1,22 [0,91; 1,64] p=0,1828
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3036								
Niedrig	78/126 (61,9%)	3,29 [2,43; 5,91]	64/129 (49,6%)	3,22 [2,23; NA]	1,65 [1,00; 2,72] p=0,0486	1,25 [1,00; 1,56] p=0,0500	12,30% [0,20%; 24,40%] p=0,0464	1,30 [0,93; 1,81] p=0,1226
Intermediär	26/52 (50,0%)	7,26 [2,73; NA]	28/52 (53,8%)	2,20 [1,31; 29,34]	0,86 [0,40; 1,85] p=0,6961	0,93 [0,64; 1,34] p=0,6949	-3,80% [-23,00%; 15,30%] p=0,6945	0,80 [0,47; 1,36] p=0,4084
Hoch	17/30 (56,7%)	2,92 [0,26; 22,21]	12/30 (40,0%)	NA [1,28; NA]	1,96 [0,70; 5,48] p=0,2002	1,42 [0,83; 2,43] p=0,2049	16,70% [-8,30%; 41,60%] p=0,1902	1,41 [0,66; 3,01] p=0,3727
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6446								
IgG	60/100 (60,0%)	6,31 [2,56; 9,13]	52/98 (53,1%)	3,38 [2,07; 24,44]	1,33 [0,76; 2,33] p=0,3259	1,13 [0,89; 1,45] p=0,3266	6,90% [-6,80%; 20,70%] p=0,3236	1,09 [0,75; 1,59] p=0,6465
Nicht-IgG	16/31 (51,6%)	2,76 [0,26; NA]	16/36 (44,4%)	1,41 [1,22; NA]	1,33 [0,51; 3,50] p=0,5610	1,16 [0,70; 1,91] p=0,5574	7,20% [-16,80%; 31,10%] p=0,5572	1,34 [0,67; 2,70] p=0,4065

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6199								
Hochrisiko	68/123 (55,3%)	3,42 [2,56; 7,62]	63/132 (47,7%)	3,42 [2,07; 29,34]	1,35 [0,83; 2,22] p=0,2285	1,16 [0,91; 1,47] p=0,2281	7,60% [-4,70%; 19,80%] p=0,2262	1,14 [0,81; 1,61] p=0,4524
Standardrisiko	46/69 (66,7%)	3,29 [2,10; 6,74]	37/70 (52,9%)	2,96 [1,38; NA]	1,78 [0,90; 3,54] p=0,0982	1,26 [0,96; 1,66] p=0,1006	13,80% [-2,30%; 29,90%] p=0,0935	1,30 [0,84; 2,01] p=0,2316
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5414								
$\leq 30\%$	85/133 (63,9%)	2,73 [2,10; 3,81]	66/121 (54,5%)	2,86 [2,04; 6,04]	1,48 [0,89; 2,44] p=0,1297	1,17 [0,95; 1,44] p=0,1332	9,40% [-2,70%; 21,40%] p=0,1279	1,27 [0,92; 1,76] p=0,1453
$>30\% - <60\%$	16/31 (51,6%)	7,62 [1,81; NA]	20/44 (45,5%)	5,65 [1,31; NA]	1,28 [0,51; 3,21] p=0,6016	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5962	6,20% [-16,80%; 29,10%] p=0,5987	0,92 [0,47; 1,79] p=0,8051
$\geq 60\%$	19/42 (45,2%)	17,51 [2,92; NA]	18/43 (41,9%)	5,75 [1,28; NA]	1,15 [0,49; 2,71] p=0,7549	1,08 [0,67; 1,75] p=0,7536	3,40% [-17,70%; 24,40%] p=0,7534	0,88 [0,46; 1,69] p=0,7084
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8870								
<60 ml/min/1,73 m ²	15/27 (55,6%)	2,60 [0,26; 11,50]	20/43 (46,5%)	2,20 [1,22; NA]	1,44 [0,55; 3,78] p=0,4646	1,19 [0,75; 1,90] p=0,4542	9,00% [-14,90%; 33,00%] p=0,4592	1,23 [0,63; 2,42] p=0,5436
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	106/181 (58,6%)	3,55 [2,73; 6,80]	84/168 (50,0%)	3,22 [2,20; 24,44]	1,41 [0,93; 2,16] p=0,1090	1,17 [0,96; 1,42] p=0,1114	8,60% [-1,90%; 19,00%] p=0,1074	1,17 [0,88; 1,56] p=0,2764
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1554								
Normal	108/184 (58,7%)	3,55 [2,69; 6,80]	79/171 (46,2%)	5,98 [2,23; NA]	1,66 [1,09; 2,52] p=0,0186	1,27 [1,04; 1,55] p=0,0203	12,50% [2,20%; 22,80%] p=0,0176	1,30 [0,97; 1,74] p=0,0775
Beeinträchtigt	13/24 (54,2%)	3,19 [1,94; NA]	25/40 (62,5%)	2,04 [1,12; 3,22]	0,71 [0,25; 1,98] p=0,5144	0,87 [0,56; 1,34] p=0,5233	-8,30% [-33,30%; 16,60%] p=0,5127	0,76 [0,39; 1,49] p=0,4256

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,8035								
Ja	59/103 (57,3%)	2,89 [2,33; 6,31]	43/96 (44,8%)	2,92 [2,04; NA]	1,65 [0,94; 2,90] p=0,0789	1,28 [0,97; 1,69] p=0,0826	12,50% [-1,30%; 26,30%] p=0,0759	1,21 [0,81; 1,80] p=0,3461
Nein	62/105 (59,0%)	3,61 [2,73; 7,62]	61/115 (53,0%)	3,38 [2,04; 24,44]	1,28 [0,75; 2,18] p=0,3714	1,11 [0,88; 1,41] p=0,3699	6,00% [-7,10%; 19,10%] p=0,3691	1,14 [0,80; 1,62] p=0,4771
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0515								
Ja	26/50 (52,0%)	3,25 [2,10; NA]	25/46 (54,3%)	1,54 [1,05; 2,69]	0,91 [0,41; 2,03] p=0,8188	0,96 [0,66; 1,39] p=0,8177	-2,30% [-22,30%; 17,60%] p=0,8178	0,77 [0,44; 1,36] p=0,3680
Nein	95/158 (60,1%)	3,52 [2,56; 6,80]	79/165 (47,9%)	5,75 [2,27; 29,34]	1,64 [1,06; 2,55] p=0,0275	1,26 [1,02; 1,54] p=0,0284	12,20% [1,50%; 23,00%] p=0,0261	1,30 [0,97; 1,76] p=0,0833
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1844								
Ja	14/30 (46,7%)	5,49 [1,91; NA]	15/33 (45,5%)	2,07 [1,08; NA]	1,05 [0,39; 2,83] p=0,9238	1,03 [0,60; 1,75] p=0,9232	1,20% [-23,40%; 25,90%] p=0,9232	0,79 [0,37; 1,68] p=0,5458
Nein	107/178 (60,1%)	3,42 [2,60; 6,34]	89/178 (50,0%)	3,38 [2,20; 24,44]	1,51 [0,99; 2,29] p=0,0555	1,20 [0,99; 1,45] p=0,0567	10,10% [-0,20%; 20,40%] p=0,0539	1,25 [0,94; 1,65] p=0,1273
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,2623								
Ja	118/203 (58,1%)	3,52 [2,69; 6,74]	101/205 (49,3%)	3,02 [2,10; 22,67]	1,43 [0,97; 2,11] p=0,0731	1,18 [0,98; 1,42] p=0,0741	8,90% [-0,80%; 18,50%] p=0,0716	1,16 [0,88; 1,51] p=0,2895
Nein	3/5 (60,0%)	0,26 [0,26; 2,79]	3/6 (50,0%)	1,58 [0,89; NA]	1,50 [0,14; 16,54] p=0,7518	1,20 [0,41; 3,51] p=0,7392	10,00% [-48,70%; 68,70%] p=0,7384	2,98 [0,58; 15,39] p=0,1918

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,7302								
Ja	3/8 (37,5%)	NA [0,26; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,85; NA]	2,40 [0,29; 19,78] p=0,4234	1,88 [0,41; 8,65] p=0,4203	17,50% [-24,20%; 59,20%] p=0,4109	1,69 [0,28; 10,22] p=0,5659
Nein	118/200 (59,0%)	3,42 [2,63; 6,34]	102/201 (50,7%)	2,99 [2,07; 11,30]	1,40 [0,94; 2,07] p=0,0972	1,16 [0,97; 1,39] p=0,0982	8,30% [-1,50%; 18,00%] p=0,0956	1,16 [0,89; 1,51] p=0,2799
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3034								
Ja	26/51 (51,0%)	3,25 [2,27; NA]	25/54 (46,3%)	2,20 [1,31; NA]	1,21 [0,56; 2,60] p=0,6329	1,10 [0,74; 1,63] p=0,6313	4,70% [-14,40%; 23,80%] p=0,6309	1,00 [0,57; 1,75] p=0,9901
Nein	95/157 (60,5%)	3,42 [2,56; 6,74]	79/157 (50,3%)	3,22 [2,20; 24,44]	1,51 [0,97; 2,37] p=0,0697	1,20 [0,98; 1,47] p=0,0711	10,20% [-0,70%; 21,10%] p=0,0678	1,24 [0,92; 1,67] p=0,1607
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,6272								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [1,91; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,85; NA]	1,00 [0,07; 14,64] p=1,0000	1,00 [0,12; 8,56] p=1,0000	0,00% [-42,90%; 42,90%] p=1,0000	0,68 [0,06; 7,66] p=0,7576
Nein	120/203 (59,1%)	3,38 [2,63; 6,31]	102/201 (50,7%)	2,99 [2,07; 11,30]	1,40 [0,95; 2,08] p=0,0914	1,17 [0,97; 1,39] p=0,0926	8,40% [-1,30%; 18,00%] p=0,0899	1,17 [0,90; 1,53] p=0,2463
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2353								
Ja	24/48 (50,0%)	3,61 [2,27; NA]	23/50 (46,0%)	2,20 [1,31; NA]	1,17 [0,53; 2,60] p=0,6934	1,09 [0,72; 1,64] p=0,6920	4,00% [-15,80%; 23,80%] p=0,6917	0,94 [0,53; 1,68] p=0,8352
Nein	97/160 (60,6%)	3,38 [2,56; 6,34]	81/161 (50,3%)	3,22 [2,20; 24,44]	1,52 [0,98; 2,37] p=0,0634	1,21 [0,99; 1,47] p=0,0647	10,30% [-0,50%; 21,10%] p=0,0616	1,25 [0,93; 1,69] p=0,1344

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3585								
0	60/114 (52,6%)	6,80 [2,89; NA]	57/121 (47,1%)	3,42 [2,27; NA]	1,25 [0,75; 2,08] p=0,3983	1,12 [0,86; 1,44] p=0,3975	5,50% [-7,20%; 18,30%] p=0,3966	1,06 [0,73; 1,52] p=0,7686
≥1	61/94 (64,9%)	2,69 [1,94; 3,61]	47/90 (52,2%)	2,07 [1,31; 24,44]	1,69 [0,94; 3,06] p=0,0818	1,24 [0,97; 1,59] p=0,0851	12,70% [-1,50%; 26,80%] p=0,0788	1,32 [0,90; 1,94] p=0,1503
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1532								
Männlich	74/116 (63,8%)	2,89 [2,56; 5,03]	58/124 (46,8%)	5,75 [2,10; 29,34]	2,00 [1,20; 3,36] p=0,0082	1,36 [1,08; 1,72] p=0,0089	17,00% [4,60%; 29,40%] p=0,0071	1,40 [0,99; 1,97] p=0,0583
Weiblich	47/92 (51,1%)	7,62 [2,46; 22,77]	46/87 (52,9%)	2,23 [1,51; 24,44]	0,93 [0,52; 1,67] p=0,8115	0,97 [0,73; 1,28] p=0,8110	-1,80% [-16,40%; 12,90%] p=0,8110	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6835

Tabelle 4-164 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Schmerz) – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	95/208 (45,7%)	12,35 [9,00; 28,98]	72/211 (34,1%)	NA [10,81; NA]	1,63 [1,10; 2,42] p=0,0145	1,35 [1,06; 1,71] p=0,0153	11,80% [2,40%; 21,20%] p=0,0136	1,05 [0,77; 1,43] p=0,7787
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1214								
Weiß	68/157 (43,3%)	18,63 [9,00; NA]	56/157 (35,7%)	19,55 [8,64; NA]	1,38 [0,88; 2,17] p=0,1666	1,21 [0,92; 1,60] p=0,1679	7,60% [-3,10%; 18,40%] p=0,1646	0,92 [0,65; 1,31] p=0,6413

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	27/51 (52,9%)	9,79 [3,52; 28,29]	16/54 (29,6%)	NA [5,78; NA]	2,67 [1,20; 5,96] p=0,0157	1,79 [1,10; 2,90] p=0,0192	23,30% [5,00%; 41,60%] p=0,0127	1,56 [0,84; 2,90] p=0,1600
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0313								
Europa	48/128 (37,5%)	29,34 [11,96; NA]	42/129 (32,6%)	NA [10,81; NA]	1,24 [0,74; 2,08] p=0,4072	1,15 [0,82; 1,61] p=0,4073	4,90% [-6,70%; 16,60%] p=0,4057	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6553
Nordamerika	15/32 (46,9%)	16,69 [3,45; NA]	15/32 (46,9%)	5,78 [2,20; 17,54]	1,00 [0,38; 2,67] p=1,0000	1,00 [0,59; 1,69] p=1,0000	0,00% [-24,50%; 24,50%] p=1,0000	0,61 [0,29; 1,25] p=0,1757
Andere	32/48 (66,7%)	6,67 [3,02; 9,79]	15/50 (30,0%)	NA [6,41; NA]	4,67 [1,99; 10,94] p=0,0003	2,22 [1,39; 3,55] p=0,0008	36,70% [18,20%; 55,10%] p<0,0001	1,89 [1,02; 3,49] p=0,0424
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1785								
PVd	11/26 (42,3%)	4,65 [2,76; NA]	12/28 (42,9%)	2,76 [1,64; 19,55]	0,98 [0,33; 2,88] p=0,9678	0,99 [0,53; 1,83] p=0,9675	-0,50% [-26,90%; 25,80%] p=0,9675	0,68 [0,30; 1,55] p=0,3626
DPd	84/182 (46,2%)	16,69 [9,07; 29,34]	60/183 (32,8%)	NA [11,30; NA]	1,76 [1,15; 2,69] p=0,0091	1,41 [1,08; 1,83] p=0,0100	13,40% [3,40%; 23,30%] p=0,0084	1,12 [0,80; 1,56] p=0,5114
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,5304								
1	30/68 (44,1%)	22,93 [6,67; NA]	28/68 (41,2%)	11,79 [5,68; NA]	1,13 [0,57; 2,23] p=0,7297	1,07 [0,72; 1,58] p=0,7289	2,90% [-13,70%; 19,60%] p=0,7286	0,91 [0,55; 1,53] p=0,7315
2 oder 3	65/140 (46,4%)	12,32 [7,16; 29,34]	44/143 (30,8%)	NA [10,81; NA]	1,95 [1,20; 3,17] p=0,0069	1,51 [1,11; 2,04] p=0,0079	15,70% [4,50%; 26,90%] p=0,0061	1,13 [0,77; 1,65] p=0,5453
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0952								
I	66/136 (48,5%)	12,35 [8,31; 29,34]	45/132 (34,1%)	NA [11,79; NA]	1,82 [1,11; 2,98] p=0,0166	1,42 [1,06; 1,91] p=0,0184	14,40% [2,80%; 26,10%] p=0,0152	1,25 [0,85; 1,82] p=0,2538

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
II	25/60 (41,7%)	10,48 [3,81; NA]	21/65 (32,3%)	8,84 [3,06; NA]	1,50 [0,72; 3,11] p=0,2803	1,29 [0,81; 2,05] p=0,2805	9,40% [-7,50%; 26,20%] p=0,2771	0,82 [0,46; 1,48] p=0,5213
III	4/12 (33,3%)	NA [2,40; NA]	6/14 (42,9%)	2,23 [1,64; NA]	0,67 [0,14; 3,30] p=0,6256	0,78 [0,28; 2,12] p=0,6234	-9,50% [-46,70%; 27,70%] p=0,6158	0,34 [0,09; 1,23] p=0,1006
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2636								
Ja	22/44 (50,0%)	5,58 [3,52; 11,96]	15/35 (42,9%)	2,46 [2,00; NA]	1,33 [0,55; 3,26] p=0,5300	1,17 [0,72; 1,89] p=0,5319	7,10% [-14,90%; 29,20%] p=0,5258	0,65 [0,33; 1,27] p=0,2102
Nein	73/164 (44,5%)	22,44 [9,36; NA]	57/176 (32,4%)	NA [11,79; NA]	1,68 [1,08; 2,60] p=0,0217	1,37 [1,05; 1,81] p=0,0226	12,10% [1,80%; 22,40%] p=0,0208	1,08 [0,77; 1,53] p=0,6555
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3410								
Niedrig	63/126 (50,0%)	11,96 [7,82; 28,29]	46/129 (35,7%)	NA [11,30; NA]	1,80 [1,09; 2,98] p=0,0209	1,40 [1,05; 1,87] p=0,0224	14,30% [2,30%; 26,40%] p=0,0194	1,16 [0,79; 1,70] p=0,4433
Intermediär	21/52 (40,4%)	29,34 [7,79; NA]	20/52 (38,5%)	8,64 [2,92; NA]	1,08 [0,49; 2,38] p=0,8417	1,05 [0,65; 1,69] p=0,8410	1,90% [-16,90%; 20,70%] p=0,8409	0,72 [0,39; 1,34] p=0,3026
Hoch	11/30 (36,7%)	9,07 [2,96; NA]	6/30 (20,0%)	NA [2,76; NA]	2,32 [0,72; 7,41] p=0,1555	1,83 [0,78; 4,32] p=0,1654	16,70% [-5,70%; 39,10%] p=0,1449	1,48 [0,55; 4,02] p=0,4370
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3895								
IgG	47/100 (47,0%)	11,96 [9,00; NA]	35/98 (35,7%)	19,55 [8,51; NA]	1,60 [0,90; 2,82] p=0,1079	1,32 [0,94; 1,84] p=0,1107	11,30% [-2,30%; 24,90%] p=0,1045	0,99 [0,64; 1,54] p=0,9729
Nicht-IgG	9/31 (29,0%)	28,98 [4,40; NA]	14/36 (38,9%)	11,79 [2,23; NA]	0,64 [0,23; 1,79] p=0,4004	0,75 [0,38; 1,48] p=0,4036	-9,90% [-32,40%; 12,70%] p=0,3918	0,70 [0,30; 1,62] p=0,4025

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: $p=0,1697$								
Hochrisiko	52/123 (42,3%)	22,93 [9,79; NA]	44/132 (33,3%)	NA [6,60; NA]	1,47 [0,88; 2,44] $p=0,1416$	1,27 [0,92; 1,74] $p=0,1424$	8,90% [-2,90%; 20,80%] $p=0,1397$	0,89 [0,60; 1,34] $p=0,5819$
Standardrisiko	37/69 (53,6%)	7,82 [4,40; 22,44]	25/70 (35,7%)	NA [8,51; NA]	2,08 [1,05; 4,11] $p=0,0343$	1,50 [1,02; 2,20] $p=0,0377$	17,90% [1,60%; 34,20%] $p=0,0309$	1,38 [0,83; 2,29] $p=0,2192$
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: $p=0,7878$								
$\leq 30\%$	70/133 (52,6%)	9,79 [6,44; 17,05]	49/121 (40,5%)	11,86 [5,65; NA]	1,63 [0,99; 2,69] $p=0,0534$	1,30 [0,99; 1,70] $p=0,0566$	12,10% [-0,10%; 24,30%] $p=0,0510$	1,06 [0,74; 1,53] $p=0,7479$
$>30\% - <60\%$	12/31 (38,7%)	18,63 [5,32; NA]	12/44 (27,3%)	NA [5,78; NA]	1,68 [0,63; 4,49] $p=0,2990$	1,42 [0,74; 2,73] $p=0,2947$	11,40% [-10,20%; 33,10%] $p=0,2997$	1,02 [0,46; 2,28] $p=0,9549$
$\geq 60\%$	12/42 (28,6%)	NA [8,31; NA]	11/43 (25,6%)	NA [3,61; NA]	1,16 [0,45; 3,03] $p=0,7578$	1,12 [0,56; 2,25] $p=0,7566$	3,00% [-15,90%; 21,90%] $p=0,7563$	0,81 [0,36; 1,85] $p=0,6211$
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: $p=0,5952$								
<60 ml/min/1,73 m ²	14/27 (51,9%)	9,36 [3,12; 28,98]	13/43 (30,2%)	NA [2,96; NA]	2,48 [0,92; 6,73] $p=0,0725$	1,72 [0,96; 3,07] $p=0,0691$	21,60% [-1,70%; 44,90%] $p=0,0692$	1,28 [0,60; 2,74] $p=0,5227$
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	81/181 (44,8%)	14,69 [9,00; 34,04]	59/168 (35,1%)	19,55 [10,81; NA]	1,50 [0,97; 2,30] $p=0,0670$	1,27 [0,98; 1,66] $p=0,0694$	9,60% [-0,60%; 19,90%] $p=0,0649$	1,02 [0,73; 1,43] $p=0,9135$
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: $p=0,4222$								
Normal	83/184 (45,1%)	16,69 [9,36; 29,34]	55/171 (32,2%)	NA [11,79; NA]	1,73 [1,12; 2,67] $p=0,0125$	1,40 [1,07; 1,84] $p=0,0140$	12,90% [2,90%; 23,00%] $p=0,0115$	1,13 [0,80; 1,59] $p=0,4823$
Beeinträchtigt	12/24 (50,0%)	4,40 [3,02; NA]	17/40 (42,5%)	6,41 [2,04; NA]	1,35 [0,49; 3,74] $p=0,5626$	1,18 [0,69; 2,02] $p=0,5542$	7,50% [-17,70%; 32,70%] $p=0,5596$	0,90 [0,43; 1,89] $p=0,7732$

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,8859								
Ja	45/103 (43,7%)	14,69 [5,78; NA]	29/96 (30,2%)	19,55 [5,68; NA]	1,79 [1,00; 3,21] p=0,0498	1,45 [0,99; 2,10] p=0,0537	13,50% [0,20%; 26,80%] p=0,0465	0,99 [0,62; 1,59] p=0,9815
Nein	50/105 (47,6%)	11,96 [7,82; 29,34]	43/115 (37,4%)	NA [8,84; NA]	1,52 [0,89; 2,61] p=0,1259	1,27 [0,93; 1,74] p=0,1265	10,20% [-2,80%; 23,20%] p=0,1236	1,07 [0,71; 1,61] p=0,7407
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0408								
Ja	18/50 (36,0%)	12,32 [3,71; NA]	16/46 (34,8%)	3,91 [2,23; 19,55]	1,05 [0,46; 2,44] p=0,9014	1,03 [0,60; 1,78] p=0,9009	1,20% [-17,90%; 20,40%] p=0,9008	0,54 [0,27; 1,08] p=0,0835
Nein	77/158 (48,7%)	14,69 [8,87; 29,34]	56/165 (33,9%)	NA [11,79; NA]	1,85 [1,18; 2,90] p=0,0070	1,44 [1,10; 1,87] p=0,0077	14,80% [4,20%; 25,40%] p=0,0064	1,19 [0,85; 1,69] p=0,3130
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1663								
Ja	10/30 (33,3%)	17,05 [3,65; NA]	10/33 (30,3%)	19,55 [2,23; 19,55]	1,15 [0,40; 3,33] p=0,7979	1,10 [0,53; 2,27] p=0,7963	3,00% [-20,00%; 26,10%] p=0,7965	0,55 [0,22; 1,37] p=0,2020
Nein	85/178 (47,8%)	11,96 [8,87; 28,98]	62/178 (34,8%)	NA [11,30; NA]	1,71 [1,12; 2,62] p=0,0134	1,37 [1,06; 1,77] p=0,0145	12,90% [2,80%; 23,10%] p=0,0125	1,13 [0,81; 1,57] p=0,4682
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,3901								
Ja	92/203 (45,3%)	14,69 [9,07; 29,34]	69/205 (33,7%)	NA [10,81; NA]	1,63 [1,09; 2,44] p=0,0161	1,35 [1,05; 1,72] p=0,0171	11,70% [2,20%; 21,10%] p=0,0152	1,04 [0,76; 1,42] p=0,8025
Nein	3/5 (60,0%)	2,76 [2,20; 5,58]	3/6 (50,0%)	19,55 [1,58; 19,55]	1,50 [0,14; 16,54] p=0,7518	1,20 [0,41; 3,51] p=0,7392	10,00% [-48,70%; 68,70%] p=0,7384	2,21 [0,36; 13,34] p=0,3895

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,7026								
Ja	3/8 (37,5%)	NA [2,76; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,54; NA]	2,40 [0,29; 19,78] p=0,4234	1,88 [0,41; 8,65] p=0,4203	17,50% [-24,20%; 59,20%] p=0,4109	1,68 [0,28; 10,20] p=0,5709
Nein	92/200 (46,0%)	12,35 [9,00; 28,98]	70/201 (34,8%)	19,55 [10,81; NA]	1,59 [1,07; 2,38] p=0,0228	1,32 [1,04; 1,68] p=0,0239	11,20% [1,60%; 20,70%] p=0,0217	1,03 [0,76; 1,41] p=0,8491
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1853								
Ja	18/51 (35,3%)	12,32 [4,40; NA]	16/54 (29,6%)	NA [2,76; NA]	1,29 [0,57; 2,94] p=0,5372	1,19 [0,68; 2,07] p=0,5361	5,70% [-12,20%; 23,60%] p=0,5351	0,74 [0,37; 1,46] p=0,3793
Nein	77/157 (49,0%)	12,35 [7,82; 28,98]	56/157 (35,7%)	NA [10,81; NA]	1,74 [1,10; 2,73] p=0,0166	1,38 [1,06; 1,79] p=0,0179	13,40% [2,50%; 24,20%] p=0,0155	1,15 [0,82; 1,63] p=0,4211
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,6641								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [3,02; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,54; NA]	1,00 [0,07; 14,64] p=1,0000	1,00 [0,12; 8,56] p=1,0000	0,00% [-42,90%; 42,90%] p=1,0000	0,73 [0,07; 8,07] p=0,7969
Nein	94/203 (46,3%)	12,32 [8,87; 28,98]	70/201 (34,8%)	19,55 [10,81; NA]	1,61 [1,08; 2,41] p=0,0190	1,33 [1,05; 1,69] p=0,0201	11,50% [2,00%; 21,00%] p=0,0180	1,04 [0,77; 1,43] p=0,7795
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1823								
Ja	16/48 (33,3%)	17,05 [4,40; NA]	14/50 (28,0%)	NA [2,76; NA]	1,29 [0,54; 3,04] p=0,5689	1,19 [0,66; 2,17] p=0,5677	5,30% [-12,90%; 23,60%] p=0,5666	0,70 [0,34; 1,45] p=0,3370
Nein	79/160 (49,4%)	11,93 [7,79; 28,98]	58/161 (36,0%)	NA [10,81; NA]	1,73 [1,11; 2,71] p=0,0158	1,37 [1,06; 1,77] p=0,0170	13,40% [2,60%; 24,10%] p=0,0147	1,15 [0,82; 1,62] p=0,4148

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9296								
0	50/114 (43,9%)	28,98 [9,07; NA]	40/121 (33,1%)	NA [8,64; NA]	1,58 [0,93; 2,69] p=0,0894	1,33 [0,96; 1,84] p=0,0909	10,80% [-1,60%; 23,20%] p=0,0872	1,04 [0,69; 1,58] p=0,8464
≥ 1	45/94 (47,9%)	9,36 [5,78; 17,05]	32/90 (35,6%)	19,55 [3,15; NA]	1,67 [0,92; 3,01] p=0,0913	1,35 [0,95; 1,91] p=0,0949	12,30% [-1,80%; 26,50%] p=0,0876	1,05 [0,66; 1,65] p=0,8464
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9148								
Männlich	59/116 (50,9%)	10,48 [6,60; 28,98]	42/124 (33,9%)	NA [5,68; NA]	2,02 [1,20; 3,40] p=0,0078	1,50 [1,11; 2,04] p=0,0088	17,00% [4,70%; 29,30%] p=0,0069	1,06 [0,71; 1,58] p=0,7740
Weiblich	36/92 (39,1%)	22,93 [9,36; NA]	30/87 (34,5%)	NA [8,84; NA]	1,22 [0,66; 2,25] p=0,5206	1,14 [0,77; 1,67] p=0,5206	4,60% [-9,50%; 18,80%] p=0,5187	1,00 [0,62; 1,64] p=0,9828

Tabelle 4-165 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Schmerz) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	88/208 (42,3%)	28,48 [16,92; NA]	83/211 (39,3%)	29,14 [5,91; 34,92]	1,13 [0,77; 1,67] p=0,5337	1,08 [0,85; 1,35] p=0,5332	3,00% [-6,40%; 12,40%] p=0,5333	0,86 [0,63; 1,16] p=0,3274
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1425								
Weiß	74/157 (47,1%)	17,61 [6,41; NA]	63/157 (40,1%)	29,14 [5,65; NA]	1,33 [0,85; 2,08] p=0,2114	1,18 [0,91; 1,51] p=0,2123	7,00% [-3,90%; 17,90%] p=0,2095	0,98 [0,70; 1,38] p=0,9068

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	14/51 (27,5%)	NA [23,85; NA]	20/54 (37,0%)	32,20 [3,02; NA]	0,64 [0,28; 1,47] p=0,2964	0,74 [0,42; 1,30] p=0,2994	-9,60% [-27,40%; 8,20%] p=0,2905	0,56 [0,28; 1,11] p=0,0958
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5090								
Europa	52/128 (40,6%)	20,89 [6,41; NA]	50/129 (38,8%)	22,18 [5,68; NA]	1,08 [0,66; 1,78] p=0,7604	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7600	1,90% [-10,10%; 13,80%] p=0,7599	0,95 [0,64; 1,41] p=0,7996
Nordamerika	15/32 (46,9%)	22,44 [6,21; NA]	9/32 (28,1%)	29,14 [29,14; 29,31]	2,25 [0,80; 6,36] p=0,1243	1,67 [0,86; 3,24] p=0,1324	18,80% [-4,50%; 42,00%] p=0,1143	1,05 [0,45; 2,43] p=0,9124
Andere	21/48 (43,8%)	28,68 [9,59; NA]	24/50 (48,0%)	5,91 [2,04; 34,92]	0,84 [0,38; 1,87] p=0,6746	0,91 [0,59; 1,40] p=0,6736	-4,20% [-24,00%; 15,50%] p=0,6727	0,69 [0,38; 1,24] p=0,2128
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,4579								
PVd	10/26 (38,5%)	6,41 [2,86; NA]	7/28 (25,0%)	NA [2,20; NA]	1,88 [0,58; 6,01] p=0,2917	1,54 [0,69; 3,44] p=0,2942	13,50% [-11,20%; 38,10%] p=0,2842	1,14 [0,42; 3,08] p=0,8011
DPd	78/182 (42,9%)	28,68 [17,25; NA]	76/183 (41,5%)	29,14 [5,68; 34,92]	1,06 [0,70; 1,60] p=0,7977	1,03 [0,81; 1,31] p=0,7974	1,30% [-8,80%; 11,50%] p=0,7974	0,85 [0,61; 1,16] p=0,3046
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,8802								
1	24/68 (35,3%)	NA [17,25; NA]	25/68 (36,8%)	29,31 [22,18; 34,92]	0,94 [0,47; 1,89] p=0,8588	0,96 [0,61; 1,50] p=0,8583	-1,50% [-17,60%; 14,70%] p=0,8582	0,83 [0,47; 1,47] p=0,5288
2 oder 3	64/140 (45,7%)	22,44 [6,44; NA]	58/143 (40,6%)	12,19 [3,12; NA]	1,23 [0,77; 1,98] p=0,3822	1,13 [0,86; 1,47] p=0,3820	5,20% [-6,40%; 16,70%] p=0,3807	0,88 [0,61; 1,26] p=0,4768
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,2917								
I	58/136 (42,6%)	28,71 [17,25; NA]	60/132 (45,5%)	12,32 [3,06; 34,92]	0,89 [0,55; 1,45] p=0,6441	0,94 [0,72; 1,23] p=0,6435	-2,80% [-14,70%; 9,10%] p=0,6434	0,76 [0,53; 1,09] p=0,1378

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
II	24/60 (40,0%)	28,48 [4,40; NA]	20/65 (30,8%)	29,14 [5,88; NA]	1,50 [0,72; 3,14] p=0,2823	1,30 [0,81; 2,10] p=0,2826	9,20% [-7,50%; 26,00%] p=0,2792	1,08 [0,59; 1,96] p=0,8114
III	6/12 (50,0%)	4,27 [0,16; NA]	3/14 (21,4%)	NA [1,18; NA]	3,67 [0,67; 20,19] p=0,1344	2,33 [0,74; 7,38] p=0,1493	28,60% [-7,00%; 64,10%] p=0,1150	1,94 [0,48; 7,82] p=0,3498
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,3511								
Ja	17/44 (38,6%)	23,85 [2,04; NA]	10/35 (28,6%)	29,37 [3,12; 29,37]	1,57 [0,61; 4,08] p=0,3519	1,35 [0,71; 2,57] p=0,3574	10,10% [-10,70%; 30,80%] p=0,3420	1,30 [0,59; 2,89] p=0,5151
Nein	71/164 (43,3%)	28,48 [16,92; NA]	73/176 (41,5%)	29,14 [5,68; NA]	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7353	1,04 [0,81; 1,34] p=0,7349	1,80% [-8,70%; 12,30%] p=0,7350	0,82 [0,59; 1,13] p=0,2263
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,5403								
Niedrig	56/126 (44,4%)	22,83 [9,27; NA]	54/129 (41,9%)	29,37 [5,68; NA]	1,11 [0,68; 1,82] p=0,6776	1,06 [0,80; 1,41] p=0,6771	2,60% [-9,60%; 14,70%] p=0,6769	0,87 [0,59; 1,26] p=0,4580
Intermediär	18/52 (34,6%)	NA [17,25; NA]	19/52 (36,5%)	29,14 [2,89; NA]	0,92 [0,41; 2,05] p=0,8385	0,95 [0,56; 1,59] p=0,8378	-1,90% [-20,30%; 16,50%] p=0,8377	0,76 [0,39; 1,46] p=0,4034
Hoch	14/30 (46,7%)	4,27 [2,23; NA]	10/30 (33,3%)	5,88 [2,89; NA]	1,75 [0,62; 4,97] p=0,2959	1,40 [0,74; 2,64] p=0,2985	13,30% [-11,20%; 37,90%] p=0,2873	1,17 [0,51; 2,69] p=0,7127
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3237								
IgG	45/100 (45,0%)	22,83 [3,84; NA]	32/98 (32,7%)	29,37 [12,32; NA]	1,69 [0,95; 3,01] p=0,0755	1,38 [0,96; 1,97] p=0,0787	12,30% [-1,10%; 25,80%] p=0,0723	1,35 [0,85; 2,12] p=0,2002
Nicht-IgG	10/31 (32,3%)	28,68 [8,80; NA]	13/36 (36,1%)	29,14 [3,12; NA]	0,84 [0,30; 2,32] p=0,7424	0,89 [0,46; 1,75] p=0,7414	-3,90% [-26,60%; 18,90%] p=0,7398	0,84 [0,36; 1,92] p=0,6744

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7705								
Hochrisiko	56/123 (45,5%)	22,83 [8,90; NA]	53/132 (40,2%)	29,31 [5,65; 34,92]	1,25 [0,76; 2,05] p=0,3867	1,13 [0,85; 1,51] p=0,3860	5,40% [-6,80%; 17,50%] p=0,3853	0,88 [0,60; 1,29] p=0,5273
Standardrisiko	27/69 (39,1%)	NA [6,21; NA]	25/70 (35,7%)	NA [5,91; NA]	1,16 [0,58; 2,30] p=0,6784	1,10 [0,71; 1,69] p=0,6775	3,40% [-12,70%; 19,50%] p=0,6771	1,01 [0,58; 1,74] p=0,9734
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,7029								
$\leq 30\%$	54/133 (40,6%)	28,71 [17,61; NA]	47/121 (38,8%)	29,31 [12,19; NA]	1,08 [0,65; 1,78] p=0,7753	1,04 [0,77; 1,42] p=0,7751	1,80% [-10,30%; 13,80%] p=0,7748	0,86 [0,58; 1,28] p=0,4583
$>30\% - <60\%$	14/31 (45,2%)	22,57 [3,22; NA]	20/44 (45,5%)	6,50 [1,97; NA]	0,99 [0,39; 2,49] p=0,9801	0,99 [0,60; 1,65] p=0,9800	-0,30% [-23,20%; 22,60%] p=0,9800	0,81 [0,41; 1,61] p=0,5447
$\geq 60\%$	19/42 (45,2%)	20,89 [2,23; NA]	14/43 (32,6%)	NA [2,89; NA]	1,71 [0,71; 4,13] p=0,2332	1,39 [0,81; 2,39] p=0,2359	12,70% [-7,90%; 33,20%] p=0,2268	1,16 [0,58; 2,34] p=0,6764
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6549								
<60 ml/min/1,73 m ²	12/27 (44,4%)	9,27 [4,27; NA]	19/43 (44,2%)	3,12 [1,94; NA]	1,01 [0,38; 2,66] p=0,9832	1,01 [0,59; 1,73] p=0,9831	0,30% [-23,70%; 24,20%] p=0,9831	0,73 [0,35; 1,52] p=0,3965
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	76/181 (42,0%)	28,68 [17,61; NA]	64/168 (38,1%)	29,31 [6,50; NA]	1,18 [0,77; 1,81] p=0,4590	1,10 [0,85; 1,43] p=0,4594	3,90% [-6,40%; 14,20%] p=0,4577	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6114
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3915								
Normal	77/184 (41,8%)	28,48 [16,92; NA]	71/171 (41,5%)	29,14 [5,65; 34,92]	1,01 [0,66; 1,55] p=0,9502	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9502	0,30% [-9,90%; 10,60%] p=0,9502	0,83 [0,60; 1,15] p=0,2547
Beeinträchtigt	11/24 (45,8%)	22,83 [2,40; NA]	12/40 (30,0%)	29,37 [22,18; NA]	1,97 [0,69; 5,64] p=0,2048	1,53 [0,80; 2,91] p=0,1963	15,80% [-8,60%; 40,30%] p=0,2048	1,22 [0,53; 2,79] p=0,6354

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,6179								
Ja	49/103 (47,6%)	20,89 [6,50; 28,71]	39/96 (40,6%)	12,32 [2,89; 32,20]	1,33 [0,76; 2,33] p=0,3253	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3268	6,90% [-6,80%; 20,70%] p=0,3226	0,94 [0,61; 1,44] p=0,7772
Nein	39/105 (37,1%)	NA [9,40; NA]	44/115 (38,3%)	29,31 [5,88; NA]	0,95 [0,55; 1,65] p=0,8646	0,97 [0,69; 1,36] p=0,8644	-1,10% [-13,90%; 11,70%] p=0,8643	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3436
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9661								
Ja	21/50 (42,0%)	4,27 [3,52; NA]	17/46 (37,0%)	5,91 [2,04; NA]	1,24 [0,54; 2,81] p=0,6155	1,14 [0,69; 1,87] p=0,6150	5,00% [-14,50%; 24,60%] p=0,6129	0,84 [0,44; 1,61] p=0,6029
Nein	67/158 (42,4%)	28,71 [17,97; NA]	66/165 (40,0%)	29,31 [6,44; NA]	1,10 [0,71; 1,72] p=0,6611	1,06 [0,82; 1,38] p=0,6606	2,40% [-8,30%; 13,10%] p=0,6606	0,86 [0,61; 1,22] p=0,4061
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2524								
Ja	11/30 (36,7%)	23,85 [3,68; NA]	14/33 (42,4%)	2,56 [1,15; NA]	0,79 [0,28; 2,17] p=0,6435	0,86 [0,47; 1,60] p=0,6425	-5,80% [-29,90%; 18,40%] p=0,6399	0,58 [0,26; 1,31] p=0,1942
Nein	77/178 (43,3%)	28,48 [16,92; NA]	69/178 (38,8%)	29,31 [12,19; NA]	1,20 [0,79; 1,84] p=0,3893	1,12 [0,87; 1,43] p=0,3894	4,50% [-5,70%; 14,70%] p=0,3882	0,93 [0,67; 1,29] p=0,6615
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,3993								
Ja	85/203 (41,9%)	28,68 [17,61; NA]	80/205 (39,0%)	29,31 [5,91; NA]	1,13 [0,76; 1,67] p=0,5584	1,07 [0,85; 1,36] p=0,5581	2,80% [-6,70%; 12,40%] p=0,5577	0,87 [0,64; 1,18] p=0,3726
Nein	3/5 (60,0%)	3,35 [1,71; 4,27]	3/6 (50,0%)	6,50 [1,15; 6,50]	1,50 [0,14; 16,54] p=0,7518	1,20 [0,41; 3,51] p=0,7392	10,00% [-48,70%; 68,70%] p=0,7384	1,77 [0,28; 11,05] p=0,5412

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9609								
Ja	4/8 (50,0%)	4,27 [0,23; NA]	4/10 (40,0%)	12,32 [1,05; NA]	1,50 [0,23; 9,80] p=0,6801	1,25 [0,45; 3,49] p=0,6705	10,00% [-36,10%; 56,10%] p=0,6705	1,04 [0,26; 4,17] p=0,9596
Nein	84/200 (42,0%)	28,48 [17,25; NA]	79/201 (39,3%)	29,31 [5,91; NA]	1,12 [0,75; 1,67] p=0,5830	1,07 [0,84; 1,35] p=0,5827	2,70% [-6,90%; 12,30%] p=0,5824	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3882
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,8685								
Ja	21/51 (41,2%)	6,41 [3,52; NA]	20/54 (37,0%)	5,91 [2,20; NA]	1,19 [0,54; 2,61] p=0,6654	1,11 [0,69; 1,79] p=0,6640	4,10% [-14,50%; 22,80%] p=0,6638	0,82 [0,44; 1,54] p=0,5440
Nein	67/157 (42,7%)	28,68 [17,61; NA]	63/157 (40,1%)	29,31 [6,50; NA]	1,11 [0,71; 1,74] p=0,6473	1,06 [0,82; 1,38] p=0,6469	2,50% [-8,30%; 13,40%] p=0,6466	0,88 [0,63; 1,25] p=0,4849
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,6101								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [0,23; NA]	4/10 (40,0%)	12,32 [1,05; NA]	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,27; 3,72] p=1,0000	0,00% [-52,60%; 52,60%] p=1,0000	0,70 [0,13; 3,85] p=0,6826
Nein	86/203 (42,4%)	28,48 [16,92; NA]	79/201 (39,3%)	29,31 [5,91; NA]	1,14 [0,76; 1,69] p=0,5319	1,08 [0,85; 1,36] p=0,5318	3,10% [-6,50%; 12,60%] p=0,5312	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4415
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,6287								
Ja	19/48 (39,6%)	8,90 [3,52; NA]	19/50 (38,0%)	5,91 [1,54; NA]	1,07 [0,47; 2,41] p=0,8729	1,04 [0,63; 1,71] p=0,8722	1,60% [-17,70%; 20,90%] p=0,8722	0,77 [0,40; 1,47] p=0,4236
Nein	69/160 (43,1%)	28,68 [17,25; NA]	64/161 (39,8%)	29,31 [6,50; NA]	1,15 [0,74; 1,79] p=0,5402	1,08 [0,84; 1,41] p=0,5399	3,40% [-7,40%; 14,10%] p=0,5393	0,90 [0,64; 1,27] p=0,5594

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5103								
0	51/114 (44,7%)	23,85 [6,44; NA]	52/121 (43,0%)	29,14 [2,92; 34,92]	1,07 [0,64; 1,80] p=0,7861	1,04 [0,78; 1,39] p=0,7856	1,80% [-10,90%; 14,50%] p=0,7856	0,83 [0,56; 1,22] p=0,3387
≥ 1	37/94 (39,4%)	28,48 [9,27; NA]	31/90 (34,4%)	29,31 [6,50; NA]	1,24 [0,68; 2,25] p=0,4909	1,14 [0,78; 1,67] p=0,4910	4,90% [-9,00%; 18,80%] p=0,4889	0,94 [0,58; 1,53] p=0,8107
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4031								
Männlich	50/116 (43,1%)	23,85 [9,27; NA]	41/124 (33,1%)	32,20 [5,91; NA]	1,53 [0,91; 2,59] p=0,1099	1,30 [0,94; 1,81] p=0,1112	10,00% [-2,20%; 22,30%] p=0,1079	0,99 [0,66; 1,51] p=0,9743
Weiblich	38/92 (41,3%)	28,48 [8,90; NA]	42/87 (48,3%)	12,19 [2,92; 29,31]	0,75 [0,42; 1,36] p=0,3498	0,86 [0,62; 1,19] p=0,3492	-7,00% [-21,50%; 7,60%] p=0,3474	0,75 [0,48; 1,17] p=0,2099

Tabelle 4-166 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Schmerz)* – *Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	30/208 (14,4%)	NA [NA; NA]	34/211 (16,1%)	NA [34,89; NA]	0,87 [0,51; 1,49] p=0,6179	0,89 [0,57; 1,40] p=0,6177	-1,80% [-8,60%; 5,10%] p=0,6168	0,63 [0,38; 1,04] p=0,0690
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2819								
Weiß	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	27/157 (17,2%)	34,89 [34,89; NA]	1,00 [0,56; 1,80] p=1,0000	1,00 [0,61; 1,63] p=1,0000	0,00% [-8,30%; 8,30%] p=1,0000	0,69 [0,40; 1,18] p=0,1743

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,10; 1,72] p=0,2189	0,45 [0,12; 1,66] p=0,2325	-7,10% [-18,10%; 4,00%] p=0,2089	0,35 [0,09; 1,36] p=0,1295
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6025								
Europa	20/128 (15,6%)	NA [NA; NA]	23/129 (17,8%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,44; 1,65] p=0,6366	0,88 [0,51; 1,51] p=0,6363	-2,20% [-11,30%; 6,90%] p=0,6357	0,64 [0,35; 1,17] p=0,1490
Nordamerika	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3%)	34,89 [NA; NA]	2,14 [0,36; 12,63] p=0,3948	2,00 [0,39; 10,16] p=0,4032	6,30% [-7,90%; 20,40%] p=0,3883	2,30 [0,25; 21,08] p=0,4605
Andere	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,21; 1,99] p=0,4520	0,69 [0,27; 1,80] p=0,4538	-5,50% [-19,70%; 8,70%] p=0,4470	0,52 [0,18; 1,45] p=0,2104
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,6598								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,11; 4,53] p=0,7045	0,72 [0,13; 3,96] p=0,7037	-3,00% [-18,40%; 12,30%] p=0,6999	0,50 [0,08; 3,15] p=0,4634
DPd	28/182 (15,4%)	NA [NA; NA]	31/183 (16,9%)	NA [34,89; NA]	0,89 [0,51; 1,56] p=0,6869	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6867	-1,60% [-9,10%; 6,00%] p=0,6864	0,65 [0,39; 1,09] p=0,1023
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,6202								
1	9/68 (13,2%)	NA [NA; NA]	10/68 (14,7%)	34,89 [34,89; NA]	0,89 [0,34; 2,34] p=0,8053	0,90 [0,39; 2,08] p=0,8048	-1,50% [-13,10%; 10,20%] p=0,8046	0,71 [0,29; 1,77] p=0,4667
2 oder 3	21/140 (15,0%)	NA [NA; NA]	24/143 (16,8%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,46; 1,66] p=0,6822	0,89 [0,52; 1,53] p=0,6820	-1,80% [-10,30%; 6,70%] p=0,6815	0,58 [0,32; 1,05] p=0,0709
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,2015								
I	19/136 (14,0%)	NA [NA; NA]	28/132 (21,2%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,32; 1,14] p=0,1198	0,66 [0,39; 1,12] p=0,1232	-7,20% [-16,30%; 1,80%] p=0,1183	0,48 [0,27; 0,87] p=0,0155

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
II	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	5/65 (7,7%)	34,89 [NA; NA]	1,85 [0,57; 5,99] p=0,3039	1,73 [0,60; 5,01] p=0,3095	5,60% [-5,10%; 16,40%] p=0,3045	1,07 [0,34; 3,35] p=0,9034
III	3/12 (25,0%)	NA [2,69; NA]	1/14 (7,1%)	NA [2,10; NA]	4,33 [0,39; 48,61] p=0,2173	3,50 [0,42; 29,39] p=0,2485	17,90% [-10,10%; 45,80%] p=0,2108	2,25 [0,23; 21,98] p=0,4844
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,6771								
Ja	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	5/35 (14,3%)	NA [11,70; NA]	0,77 [0,20; 2,90] p=0,6998	0,80 [0,25; 2,53] p=0,6984	-2,90% [-17,80%; 12,00%] p=0,7009	0,54 [0,15; 1,91] p=0,3391
Nein	25/164 (15,2%)	NA [NA; NA]	29/176 (16,5%)	NA [34,89; NA]	0,91 [0,51; 1,63] p=0,7562	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7560	-1,20% [-9,00%; 6,50%] p=0,7556	0,65 [0,38; 1,11] p=0,1171
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,9862								
Niedrig	19/126 (15,1%)	NA [NA; NA]	23/129 (17,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,42; 1,59] p=0,5547	0,85 [0,48; 1,47] p=0,5547	-2,80% [-11,80%; 6,30%] p=0,5533	0,63 [0,34; 1,16] p=0,1340
Intermediär	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	34,89 [NA; NA]	1,00 [0,34; 2,90] p=1,0000	1,00 [0,41; 2,46] p=1,0000	0,00% [-13,90%; 13,90%] p=1,0000	0,68 [0,25; 1,84] p=0,4527
Hoch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [9,13; NA]	1,00 [0,18; 5,40] p=1,0000	1,00 [0,22; 4,56] p=1,0000	0,00% [-15,20%; 15,20%] p=1,0000	0,55 [0,11; 2,81] p=0,4740
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9864								
IgG	16/100 (16,0%)	NA [NA; NA]	13/98 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,56; 2,75] p=0,5873	1,21 [0,61; 2,37] p=0,5872	2,70% [-7,10%; 12,60%] p=0,5858	0,99 [0,48; 2,07] p=0,9864
Nicht-IgG	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/36 (19,4%)	34,89 [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-19,40% [-32,40%; -6,50%] p=0,0032	NA [NA; NA] p=0,9957

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zyto genetisches Risiko, Interaktion: p=0,7405								
Hochrisiko	16/123 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/132 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,43; 1,82] p=0,7484	0,90 [0,49; 1,68] p=0,7482	-1,40% [-9,80%; 7,10%] p=0,7475	0,60 [0,30; 1,18] p=0,1357
Standardrisiko	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	13/70 (18,6%)	NA [34,89; NA]	0,83 [0,34; 2,01] p=0,6828	0,86 [0,41; 1,78] p=0,6822	-2,60% [-15,20%; 9,90%] p=0,6814	0,72 [0,32; 1,61] p=0,4259
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,8204								
$\leq 30\%$	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	20/121 (16,5%)	NA [34,89; NA]	0,89 [0,46; 1,76] p=0,7450	0,91 [0,52; 1,61] p=0,7445	-1,50% [-10,50%; 7,50%] p=0,7449	0,70 [0,38; 1,31] p=0,2715
$>30\% - <60\%$	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,16; 2,95] p=0,6058	0,71 [0,19; 2,62] p=0,6072	-4,00% [-18,50%; 10,60%] p=0,5933	0,50 [0,12; 2,01] p=0,3277
$\geq 60\%$	7/42 (16,7%)	NA [28,52; NA]	6/43 (14,0%)	NA [9,63; NA]	1,23 [0,38; 4,03] p=0,7298	1,19 [0,44; 3,26] p=0,7287	2,70% [-12,60%; 18,00%] p=0,7283	0,71 [0,24; 2,17] p=0,5518
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3167								
<60 ml/min/1,73 m ²	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	8/43 (18,6%)	NA [9,63; NA]	0,55 [0,13; 2,27] p=0,4051	0,60 [0,17; 2,06] p=0,4139	-7,50% [-24,10%; 9,10%] p=0,3765	0,38 [0,10; 1,46] p=0,1581
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	27/181 (14,9%)	NA [NA; NA]	26/168 (15,5%)	NA [34,89; NA]	0,96 [0,53; 1,72] p=0,8846	0,96 [0,59; 1,58] p=0,8844	-0,60% [-8,10%; 7,00%] p=0,8844	0,70 [0,41; 1,21] p=0,2040
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2499								
Normal	26/184 (14,1%)	NA [NA; NA]	31/171 (18,1%)	NA [34,89; NA]	0,74 [0,42; 1,31] p=0,3059	0,78 [0,48; 1,26] p=0,3068	-4,00% [-11,70%; 3,70%] p=0,3063	0,56 [0,33; 0,95] p=0,0327
Beeinträchtigt	4/24 (16,7%)	NA [28,12; NA]	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,47 [0,50; 12,13] p=0,2591	2,22 [0,54; 9,09] p=0,2666	9,20% [-7,80%; 26,20%] p=0,2905	1,47 [0,32; 6,66] p=0,6182

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,8503								
Ja	16/103 (15,5%)	NA [NA; NA]	16/96 (16,7%)	34,89 [34,89; NA]	0,92 [0,43; 1,96] p=0,8284	0,93 [0,49; 1,76] p=0,8279	-1,10% [-11,40%; 9,10%] p=0,8281	0,61 [0,30; 1,24] p=0,1726
Nein	14/105 (13,3%)	NA [NA; NA]	18/115 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,39; 1,76] p=0,6269	0,85 [0,45; 1,63] p=0,6268	-2,30% [-11,60%; 7,00%] p=0,6248	0,65 [0,32; 1,31] p=0,2253
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9050								
Ja	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	6/46 (13,0%)	NA [6,24; NA]	1,08 [0,34; 3,50] p=0,8917	1,07 [0,39; 2,96] p=0,8912	1,00% [-12,70%; 14,60%] p=0,8910	0,55 [0,18; 1,69] p=0,2948
Nein	23/158 (14,6%)	NA [NA; NA]	28/165 (17,0%)	NA [34,89; NA]	0,83 [0,46; 1,52] p=0,5528	0,86 [0,52; 1,42] p=0,5529	-2,40% [-10,40%; 5,50%] p=0,5515	0,63 [0,36; 1,10] p=0,1077
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3443								
Ja	4/30 (13,3%)	NA [22,96; NA]	6/33 (18,2%)	NA [6,24; NA]	0,69 [0,17; 2,74] p=0,6018	0,73 [0,23; 2,35] p=0,6017	-4,80% [-22,80%; 13,10%] p=0,5959	0,33 [0,09; 1,27] p=0,1060
Nein	26/178 (14,6%)	NA [NA; NA]	28/178 (15,7%)	NA [34,89; NA]	0,92 [0,51; 1,64] p=0,7679	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7677	-1,10% [-8,60%; 6,30%] p=0,7676	0,69 [0,40; 1,18] p=0,1735
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9879								
Ja	30/203 (14,8%)	NA [NA; NA]	33/205 (16,1%)	NA [34,89; NA]	0,90 [0,53; 1,55] p=0,7127	0,92 [0,58; 1,45] p=0,7125	-1,30% [-8,30%; 5,70%] p=0,7122	0,65 [0,40; 1,07] p=0,0924
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [6,24; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-46,50%; 13,20%] p=0,2733	NA [NA; NA] p=0,9990

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9997								
Ja	0/8 (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
Nein	30/200 (15,0%)	NA [NA; NA]	34/201 (16,9%)	NA [34,89; NA]	0,87 [0,51; 1,48] p=0,6010	0,89 [0,56; 1,39] p=0,6009	-1,90% [-9,10%; 5,30%] p=0,6003	0,62 [0,38; 1,02] p=0,0616
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,2657								
Ja	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	10/54 (18,5%)	NA [6,24; NA]	0,70 [0,24; 2,00] p=0,5072	0,74 [0,30; 1,80] p=0,5080	-4,80% [-18,80%; 9,20%] p=0,5028	0,37 [0,14; 1,02] p=0,0537
Nein	23/157 (14,6%)	NA [NA; NA]	24/157 (15,3%)	NA [34,89; NA]	0,95 [0,51; 1,77] p=0,8745	0,96 [0,57; 1,62] p=0,8743	-0,60% [-8,50%; 7,30%] p=0,8743	0,73 [0,41; 1,29] p=0,2797
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9997								
Ja	0/5 (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
Nein	30/203 (14,8%)	NA [NA; NA]	34/201 (16,9%)	NA [34,89; NA]	0,85 [0,50; 1,45] p=0,5569	0,87 [0,56; 1,37] p=0,5568	-2,10% [-9,30%; 5,00%] p=0,5563	0,62 [0,38; 1,01] p=0,0558
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3808								
Ja	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	9/50 (18,0%)	NA [6,93; NA]	0,78 [0,27; 2,29] p=0,6490	0,81 [0,33; 2,00] p=0,6484	-3,40% [-18,00%; 11,20%] p=0,6464	0,43 [0,15; 1,19] p=0,1035
Nein	23/160 (14,4%)	NA [NA; NA]	25/161 (15,5%)	NA [34,89; NA]	0,91 [0,49; 1,69] p=0,7724	0,93 [0,55; 1,56] p=0,7722	-1,20% [-9,00%; 6,60%] p=0,7720	0,70 [0,39; 1,23] p=0,2133

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6577								
0	20/114 (17,5%)	NA [NA; NA]	25/121 (20,7%)	34,89 [34,89; NA]	0,82 [0,42; 1,57] p=0,5447	0,85 [0,50; 1,44] p=0,5449	-3,10% [-13,20%; 6,90%] p=0,5428	0,60 [0,33; 1,09] p=0,0920
≥1	10/94 (10,6%)	NA [NA; NA]	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,41; 2,77] p=0,8872	1,06 [0,45; 2,50] p=0,8869	0,60% [-8,20%; 9,40%] p=0,8868	0,72 [0,29; 1,78] p=0,4725
Schmerz - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5568								
Männlich	14/116 (12,1%)	NA [NA; NA]	17/124 (13,7%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,41; 1,84] p=0,7055	0,88 [0,46; 1,70] p=0,7052	-1,60% [-10,10%; 6,80%] p=0,7043	0,54 [0,27; 1,11] p=0,0941
Weiblich	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	17/87 (19,5%)	34,89 [34,89; NA]	0,87 [0,41; 1,85] p=0,7117	0,89 [0,48; 1,65] p=0,7111	-2,10% [-13,50%; 9,20%] p=0,7112	0,75 [0,38; 1,49] p=0,4077

Fatigue

Tabelle 4-167 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Fatigue)* – *Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	131/208 (63,0%)	5,78 [3,19; 8,31]	93/211 (44,1%)	9,56 [3,06; 28,22]	2,21 [1,49; 3,28] p<0,0001	1,44 [1,20; 1,73] p=0,0001	19,30% [10,00%; 28,70%] p<0,0001	1,40 [1,07; 1,84] p=0,0150

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1492								
Weiß	94/157 (59,9%)	6,50 [3,29; 11,14]	68/157 (43,3%)	11,40 [2,99; NA]	1,95 [1,25; 3,06] p=0,0034	1,38 [1,11; 1,72] p=0,0039	16,60% [5,70%; 27,50%] p=0,0029	1,31 [0,96; 1,80] p=0,0881
Andere	37/51 (72,5%)	3,81 [0,26; 5,98]	25/54 (46,3%)	9,56 [2,92; 28,22]	3,07 [1,36; 6,93] p=0,0065	1,57 [1,12; 2,19] p=0,0082	26,30% [8,20%; 44,30%] p=0,0044	2,03 [1,22; 3,38] p=0,0065
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0214								
Europa	69/128 (53,9%)	8,41 [3,94; 22,67]	61/129 (47,3%)	8,44 [2,96; 18,92]	1,30 [0,80; 2,13] p=0,2895	1,14 [0,89; 1,45] p=0,2898	6,60% [-5,60%; 18,80%] p=0,2875	1,09 [0,77; 1,54] p=0,6397
Nordamerika	23/32 (71,9%)	5,78 [0,26; 8,94]	11/32 (34,4%)	29,34 [2,23; 29,34]	4,88 [1,69; 14,10] p=0,0029	2,09 [1,24; 3,54] p=0,0059	37,50% [14,80%; 60,20%] p=0,0012	2,14 [1,04; 4,40] p=0,0395
Andere	39/48 (81,3%)	2,76 [0,26; 4,30]	21/50 (42,0%)	11,40 [2,10; NA]	5,98 [2,39; 14,97] p<0,0001	1,94 [1,36; 2,75] p=0,0002	39,30% [21,70%; 56,80%] p<0,0001	2,23 [1,31; 3,79] p=0,0032
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,3200								
PVd	13/26 (50,0%)	4,60 [2,04; NA]	13/28 (46,4%)	2,23 [0,99; NA]	1,15 [0,40; 3,36] p=0,7949	1,08 [0,62; 1,87] p=0,7929	3,60% [-23,10%; 30,20%] p=0,7929	1,07 [0,49; 2,32] p=0,8694
DPd	118/182 (64,8%)	5,82 [2,99; 8,77]	80/183 (43,7%)	11,30 [3,58; 28,22]	2,37 [1,56; 3,62] p<0,0001	1,48 [1,22; 1,80] p<0,0001	21,10% [11,10%; 31,10%] p<0,0001	1,51 [1,14; 2,01] p=0,0047
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,4323								
1	44/68 (64,7%)	6,44 [1,48; 11,76]	30/68 (44,1%)	17,35 [3,06; NA]	2,32 [1,16; 4,63] p=0,0163	1,47 [1,06; 2,02] p=0,0190	20,60% [4,20%; 37,00%] p=0,0138	1,69 [1,06; 2,69] p=0,0274
2 oder 3	87/140 (62,1%)	4,60 [2,99; 8,28]	63/143 (44,1%)	8,57 [2,92; 18,92]	2,08 [1,30; 3,35] p=0,0023	1,41 [1,13; 1,77] p=0,0028	18,10% [6,70%; 29,50%] p=0,0019	1,32 [0,95; 1,83] p=0,0985

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,2946								
I	87/136 (64,0%)	4,30 [3,06; 9,07]	56/132 (42,4%)	18,92 [3,68; NA]	2,41 [1,47; 3,94] p=0,0004	1,51 [1,19; 1,91] p=0,0006	21,50% [9,90%; 33,20%] p=0,0003	1,68 [1,20; 2,36] p=0,0024
II	36/60 (60,0%)	5,98 [1,91; 11,34]	30/65 (46,2%)	3,84 [2,20; 11,30]	1,75 [0,86; 3,56] p=0,1228	1,30 [0,93; 1,82] p=0,1238	13,80% [-3,50%; 31,20%] p=0,1175	1,04 [0,63; 1,73] p=0,8788
III	8/12 (66,7%)	6,50 [0,23; NA]	7/14 (50,0%)	2,20 [0,95; NA]	2,00 [0,41; 9,84] p=0,4004	1,33 [0,69; 2,58] p=0,3923	16,70% [-20,70%; 54,00%] p=0,3822	0,85 [0,30; 2,40] p=0,7590
Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,1392								
Ja	21/44 (47,7%)	5,03 [1,91; 29,73]	17/35 (48,6%)	2,10 [1,31; NA]	0,97 [0,40; 2,35] p=0,9409	0,98 [0,62; 1,56] p=0,9405	-0,80% [-23,00%; 21,30%] p=0,9405	0,93 [0,47; 1,80] p=0,8189
Nein	110/164 (67,1%)	5,82 [3,19; 8,31]	76/176 (43,2%)	11,40 [3,68; 29,34]	2,68 [1,72; 4,17] p<0,0001	1,55 [1,27; 1,90] p<0,0001	23,90% [13,60%; 34,20%] p<0,0001	1,55 [1,16; 2,08] p=0,0034
Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0930								
Niedrig	88/126 (69,8%)	3,94 [2,46; 6,96]	56/129 (43,4%)	12,39 [3,91; NA]	3,02 [1,80; 5,06] p<0,0001	1,61 [1,28; 2,02] p<0,0001	26,40% [14,70%; 38,20%] p<0,0001	1,84 [1,31; 2,57] p=0,0004
Intermediär	28/52 (53,8%)	8,31 [2,00; 39,16]	25/52 (48,1%)	3,06 [2,07; 29,34]	1,26 [0,58; 2,72] p=0,5581	1,12 [0,77; 1,64] p=0,5571	5,80% [-13,40%; 25,00%] p=0,5556	0,98 [0,56; 1,70] p=0,9319
Hoch	15/30 (50,0%)	6,74 [1,05; NA]	12/30 (40,0%)	3,68 [1,94; NA]	1,50 [0,54; 4,17] p=0,4401	1,25 [0,71; 2,20] p=0,4395	10,00% [-15,00%; 35,00%] p=0,4339	0,90 [0,41; 1,99] p=0,7975
Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6379								
IgG	68/100 (68,0%)	3,94 [2,00; 6,60]	52/98 (53,1%)	3,84 [2,07; 17,35]	1,88 [1,05; 3,35] p=0,0319	1,28 [1,02; 1,61] p=0,0343	14,90% [1,50%; 28,40%] p=0,0296	1,39 [0,96; 2,00] p=0,0804

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nicht-IgG	15/31 (48,4%)	5,98 [0,36; 39,16]	15/36 (41,7%)	5,78 [2,04; NA]	1,31 [0,50; 3,45] p=0,5841	1,16 [0,68; 1,97] p=0,5807	6,70% [-17,10%; 30,60%] p=0,5808	1,24 [0,59; 2,58] p=0,5711
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6993								
Hochrisiko	74/123 (60,2%)	5,03 [2,56; 11,14]	56/132 (42,4%)	11,30 [3,58; 29,34]	2,05 [1,24; 3,38] p=0,0047	1,42 [1,11; 1,81] p=0,0053	17,70% [5,70%; 29,80%] p=0,0040	1,44 [1,01; 2,04] p=0,0412
Standardrisiko	49/69 (71,0%)	3,91 [2,46; 8,41]	34/70 (48,6%)	3,68 [2,20; NA]	2,59 [1,29; 5,22] p=0,0072	1,46 [1,10; 1,94] p=0,0088	22,40% [6,60%; 38,30%] p=0,0056	1,54 [0,99; 2,40] p=0,0530
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3991								
≤30%	91/133 (68,4%)	4,04 [2,40; 6,44]	59/121 (48,8%)	9,56 [2,92; 28,22]	2,28 [1,37; 3,79] p=0,0015	1,40 [1,13; 1,74] p=0,0021	19,70% [7,80%; 31,60%] p=0,0012	1,56 [1,13; 2,17] p=0,0077
>30% – <60%	19/31 (61,3%)	9,27 [2,27; 39,16]	17/44 (38,6%)	18,92 [3,58; NA]	2,52 [0,98; 6,46] p=0,0548	1,59 [1,00; 2,53] p=0,0522	22,70% [0,30%; 45,00%] p=0,0473	1,35 [0,69; 2,63] p=0,3755
≥60%	20/42 (47,6%)	8,41 [2,99; NA]	17/43 (39,5%)	2,99 [1,97; NA]	1,39 [0,59; 3,29] p=0,4550	1,20 [0,74; 1,96] p=0,4541	8,10% [-12,90%; 29,10%] p=0,4509	0,96 [0,49; 1,86] p=0,8937
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2607								
<60 ml/min/1,73 m ²	17/27 (63,0%)	6,50 [1,05; 11,89]	20/43 (46,5%)	3,06 [1,91; NA]	1,96 [0,73; 5,23] p=0,1827	1,35 [0,88; 2,08] p=0,1692	16,50% [-7,10%; 40,00%] p=0,1707	0,96 [0,49; 1,88] p=0,8983
≥60 ml/min/1,73 m ²	114/181 (63,0%)	4,30 [2,76; 8,41]	73/168 (43,5%)	11,40 [3,58; 29,34]	2,21 [1,44; 3,40] p=0,0003	1,45 [1,18; 1,78] p=0,0004	19,50% [9,30%; 29,80%] p=0,0002	1,56 [1,16; 2,09] p=0,0033
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3539								
Normal	116/184 (63,0%)	5,88 [3,81; 8,94]	70/171 (40,9%)	16,76 [5,98; NA]	2,46 [1,61; 3,77] p<0,0001	1,54 [1,25; 1,90] p<0,0001	22,10% [12,00%; 32,30%] p<0,0001	1,58 [1,18; 2,13] p=0,0025

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Beeinträchtigt	15/24 (62,5%)	2,27 [0,26; 12,09]	23/40 (57,5%)	2,07 [1,41; 3,06]	1,23 [0,44; 3,48] p=0,6957	1,09 [0,72; 1,64] p=0,6892	5,00% [-19,70%; 29,70%] p=0,6915	1,13 [0,58; 2,20] p=0,7175
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,7787								
Ja	67/103 (65,0%)	3,94 [2,40; 6,60]	42/96 (43,8%)	2,99 [2,20; NA]	2,39 [1,35; 4,24] p=0,0026	1,49 [1,14; 1,94] p=0,0036	21,30% [7,80%; 34,80%] p=0,0020	1,33 [0,90; 1,97] p=0,1509
Nein	64/105 (61,0%)	6,74 [3,25; 11,30]	51/115 (44,3%)	16,76 [5,78; NA]	1,96 [1,14; 3,35] p=0,0140	1,37 [1,06; 1,77] p=0,0148	16,60% [3,60%; 29,60%] p=0,0124	1,47 [1,02; 2,13] p=0,0400
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9328								
Ja	26/50 (52,0%)	4,04 [1,91; 11,50]	16/46 (34,8%)	NA [2,00; NA]	2,03 [0,89; 4,62] p=0,0910	1,50 [0,93; 2,41] p=0,0984	17,20% [-2,30%; 36,70%] p=0,0839	1,45 [0,77; 2,73] p=0,2546
Nein	105/158 (66,5%)	5,82 [2,99; 8,94]	77/165 (46,7%)	10,09 [3,06; 28,22]	2,26 [1,44; 3,55] p=0,0003	1,42 [1,17; 1,73] p=0,0004	19,80% [9,20%; 30,40%] p=0,0002	1,44 [1,07; 1,94] p=0,0150
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9012								
Ja	17/30 (56,7%)	3,19 [0,33; 11,50]	11/33 (33,3%)	3,91 [1,91; NA]	2,62 [0,94; 7,27] p=0,0648	1,70 [0,96; 3,02] p=0,0705	23,30% [-0,60%; 47,30%] p=0,0561	1,63 [0,75; 3,55] p=0,2171
Nein	114/178 (64,0%)	5,88 [3,29; 8,77]	82/178 (46,1%)	10,09 [3,06; 28,22]	2,08 [1,36; 3,19] p=0,0007	1,39 [1,15; 1,69] p=0,0008	18,00% [7,80%; 28,10%] p=0,0005	1,43 [1,07; 1,90] p=0,0147
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,4413								
Ja	129/203 (63,5%)	5,78 [3,19; 8,31]	92/205 (44,9%)	9,56 [3,06; 18,92]	2,14 [1,44; 3,18] p=0,0002	1,42 [1,18; 1,70] p=0,0002	18,70% [9,20%; 28,20%] p=0,0001	1,42 [1,09; 1,86] p=0,0104
Nein	2/5 (40,0%)	6,50 [0,16; NA]	1/6 (16,7%)	NA [0,95; NA]	3,33 [0,20; 54,53] p=0,4094	2,40 [0,30; 19,34] p=0,4109	23,30% [-28,90%; 75,60%] p=0,3817	3,41 [0,29; 39,80] p=0,3276

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,5376								
Ja	4/8 (50,0%)	6,50 [0,16; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,85; NA]	4,00 [0,50; 31,98] p=0,1923	2,50 [0,60; 10,34] p=0,2060	30,00% [-12,60%; 72,60%] p=0,1675	2,94 [0,53; 16,32] p=0,2173
Nein	127/200 (63,5%)	4,60 [3,06; 8,41]	91/201 (45,3%)	8,57 [2,99; 18,92]	2,10 [1,41; 3,14] p=0,0003	1,40 [1,17; 1,69] p=0,0003	18,20% [8,60%; 27,80%] p=0,0002	1,43 [1,09; 1,87] p=0,0105
Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3386								
Ja	25/51 (49,0%)	5,98 [2,53; NA]	20/54 (37,0%)	NA [1,91; NA]	1,64 [0,75; 3,56] p=0,2171	1,32 [0,85; 2,07] p=0,2184	12,00% [-6,80%; 30,80%] p=0,2120	1,22 [0,67; 2,22] p=0,5241
Nein	106/157 (67,5%)	5,03 [2,73; 8,41]	73/157 (46,5%)	10,09 [3,06; 28,22]	2,39 [1,51; 3,78] p=0,0002	1,45 [1,19; 1,77] p=0,0003	21,00% [10,30%; 31,70%] p=0,0001	1,52 [1,13; 2,06] p=0,0059
Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9888								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [5,78; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,85; NA]	2,67 [0,25; 28,44] p=0,4250	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4074	20,00% [-29,60%; 69,60%] p=0,4292	1,74 [0,24; 12,52] p=0,5836
Nein	129/203 (63,5%)	4,60 [2,99; 8,31]	91/201 (45,3%)	8,57 [2,99; 18,92]	2,11 [1,42; 3,14] p=0,0002	1,40 [1,17; 1,69] p=0,0003	18,30% [8,70%; 27,80%] p=0,0002	1,44 [1,10; 1,88] p=0,0087
Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2070								
Ja	23/48 (47,9%)	5,98 [2,53; NA]	19/50 (38,0%)	3,91 [1,68; NA]	1,50 [0,67; 3,35] p=0,3238	1,26 [0,80; 2,00] p=0,3240	9,90% [-9,60%; 29,40%] p=0,3192	1,12 [0,60; 2,08] p=0,7273
Nein	108/160 (67,5%)	5,03 [2,73; 8,31]	74/161 (46,0%)	10,09 [3,06; 28,22]	2,44 [1,55; 3,84] p=0,0001	1,47 [1,20; 1,79] p=0,0002	21,50% [11,00%; 32,10%] p<0,0001	1,55 [1,15; 2,09] p=0,0038

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0992								
0	70/114 (61,4%)	8,31 [3,94; 11,30]	56/121 (46,3%)	8,57 [2,96; 28,22]	1,85 [1,10; 3,10] p=0,0204	1,33 [1,04; 1,69] p=0,0214	15,10% [2,50%; 27,70%] p=0,0187	1,18 [0,83; 1,69] p=0,3514
≥1	61/94 (64,9%)	3,06 [1,05; 5,98]	37/90 (41,1%)	11,30 [2,27; NA]	2,65 [1,46; 4,81] p=0,0013	1,58 [1,18; 2,11] p=0,0019	23,80% [9,80%; 37,80%] p=0,0009	1,90 [1,26; 2,86] p=0,0023
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8227								
Männlich	75/116 (64,7%)	5,78 [2,99; 9,27]	51/124 (41,1%)	8,57 [2,96; NA]	2,62 [1,55; 4,42] p=0,0003	1,57 [1,22; 2,02] p=0,0004	23,50% [11,30%; 35,80%] p=0,0002	1,52 [1,06; 2,17] p=0,0227
Weiblich	56/92 (60,9%)	5,82 [2,40; 9,63]	42/87 (48,3%)	10,09 [2,46; 28,22]	1,67 [0,92; 3,02] p=0,0916	1,26 [0,96; 1,66] p=0,0952	12,60% [-1,90%; 27,10%] p=0,0883	1,36 [0,91; 2,04] p=0,1348

Tabelle 4-168 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Fatigue) – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	89/208 (42,8%)	22,57 [16,79; 33,71]	59/211 (28,0%)	30,36 [24,44; NA]	1,93 [1,28; 2,89] p=0,0014	1,54 [1,18; 2,02] p=0,0017	15,10% [5,90%; 24,20%] p=0,0012	0,99 [0,71; 1,40] p=0,9675
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0406								
Weiß	60/157 (38,2%)	28,12 [17,41; NA]	45/157 (28,7%)	30,36 [23,13; NA]	1,54 [0,96; 2,47] p=0,0732	1,33 [0,97; 1,83] p=0,0752	9,60% [-0,80%; 19,90%] p=0,0713	0,86 [0,58; 1,28] p=0,4661

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	29/51 (56,9%)	9,63 [6,50; 20,86]	14/54 (25,9%)	33,28 [12,85; NA]	3,77 [1,65; 8,58] p=0,0013	2,19 [1,32; 3,65] p=0,0026	30,90% [13,00%; 48,90%] p=0,0007	1,89 [1,00; 3,60] p=0,0511
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0377								
Europa	40/128 (31,3%)	NA [19,05; NA]	38/129 (29,5%)	30,36 [11,27; NA]	1,09 [0,64; 1,85] p=0,7551	1,06 [0,73; 1,54] p=0,7547	1,80% [-9,40%; 13,00%] p=0,7546	0,77 [0,49; 1,21] p=0,2630
Nordamerika	15/32 (46,9%)	24,15 [10,97; NA]	8/32 (25,0%)	NA [3,12; NA]	2,65 [0,92; 7,64] p=0,0704	1,88 [0,93; 3,79] p=0,0803	21,90% [-1,00%; 44,80%] p=0,0611	1,20 [0,51; 2,84] p=0,6767
Andere	34/48 (70,8%)	9,17 [6,60; 17,41]	13/50 (26,0%)	NA [12,85; NA]	6,91 [2,85; 16,78] p<0,0001	2,72 [1,65; 4,50] p<0,0001	44,80% [27,10%; 62,50%] p<0,0001	2,01 [1,05; 3,81] p=0,0338
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1898								
PVd	9/26 (34,6%)	11,73 [6,77; NA]	9/28 (32,1%)	5,95 [2,56; NA]	1,12 [0,36; 3,47] p=0,8487	1,08 [0,51; 2,29] p=0,8473	2,50% [-22,70%; 27,60%] p=0,8473	0,56 [0,21; 1,48] p=0,2418
DPd	80/182 (44,0%)	22,57 [16,85; 34,04]	50/183 (27,3%)	33,28 [24,44; NA]	2,09 [1,35; 3,23] p=0,0009	1,61 [1,21; 2,15] p=0,0012	16,60% [7,00%; 26,30%] p=0,0008	1,15 [0,80; 1,64] p=0,4481
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9808								
1	29/68 (42,6%)	20,86 [12,22; NA]	23/68 (33,8%)	30,36 [8,74; NA]	1,46 [0,73; 2,92] p=0,2915	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2928	8,80% [-7,40%; 25,10%] p=0,2877	1,08 [0,62; 1,87] p=0,7858
2 oder 3	60/140 (42,9%)	23,16 [16,79; 33,71]	36/143 (25,2%)	33,28 [24,44; NA]	2,23 [1,35; 3,69] p=0,0017	1,70 [1,21; 2,40] p=0,0022	17,70% [6,80%; 28,50%] p=0,0014	1,05 [0,69; 1,59] p=0,8198
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0400								
I	60/136 (44,1%)	24,15 [16,69; 34,04]	33/132 (25,0%)	33,28 [28,32; NA]	2,37 [1,41; 3,98] p=0,0010	1,76 [1,24; 2,51] p=0,0015	19,10% [8,00%; 30,30%] p=0,0008	1,42 [0,93; 2,18] p=0,1094

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
II	24/60 (40,0%)	17,41 [11,73; NA]	21/65 (32,3%)	6,57 [3,61; NA]	1,40 [0,67; 2,91] p=0,3726	1,24 [0,78; 1,98] p=0,3720	7,70% [-9,10%; 24,50%] p=0,3701	0,56 [0,30; 1,02] p=0,0570
III	5/12 (41,7%)	17,05 [2,56; NA]	5/14 (35,7%)	2,99 [1,91; NA]	1,29 [0,26; 6,27] p=0,7604	1,17 [0,44; 3,08] p=0,7556	6,00% [-31,60%; 43,50%] p=0,7559	0,49 [0,14; 1,77] p=0,2795
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,0695								
Ja	15/44 (34,1%)	11,07 [2,73; NA]	12/35 (34,3%)	3,12 [2,46; NA]	0,99 [0,39; 2,53] p=0,9856	0,99 [0,54; 1,84] p=0,9855	-0,20% [-21,30%; 20,90%] p=0,9855	0,66 [0,30; 1,42] p=0,2819
Nein	74/164 (45,1%)	22,57 [16,85; 34,04]	47/176 (26,7%)	33,28 [24,44; NA]	2,26 [1,43; 3,55] p=0,0004	1,69 [1,25; 2,27] p=0,0005	18,40% [8,40%; 28,50%] p=0,0003	1,15 [0,80; 1,66] p=0,4615
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0401								
Niedrig	61/126 (48,4%)	19,05 [12,32; 28,52]	34/129 (26,4%)	33,28 [28,32; NA]	2,62 [1,55; 4,43] p=0,0003	1,84 [1,31; 2,58] p=0,0005	22,10% [10,50%; 33,60%] p=0,0002	1,42 [0,93; 2,16] p=0,1044
Intermediär	21/52 (40,4%)	38,64 [10,97; NA]	16/52 (30,8%)	23,13 [5,75; NA]	1,52 [0,68; 3,42] p=0,3081	1,31 [0,78; 2,22] p=0,3097	9,60% [-8,70%; 27,90%] p=0,3033	0,78 [0,40; 1,52] p=0,4693
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [16,66; NA]	9/30 (30,0%)	5,95 [2,89; NA]	0,71 [0,23; 2,25] p=0,5626	0,78 [0,33; 1,82] p=0,5614	-6,70% [-29,00%; 15,60%] p=0,5582	0,32 [0,11; 0,95] p=0,0401
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4830								
IgG	49/100 (49,0%)	12,22 [8,54; 24,15]	35/98 (35,7%)	33,28 [5,88; NA]	1,73 [0,98; 3,06] p=0,0592	1,37 [0,98; 1,91] p=0,0623	13,30% [-0,40%; 26,90%] p=0,0562	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8785
Nicht-IgG	9/31 (29,0%)	28,12 [11,73; NA]	12/36 (33,3%)	23,13 [5,68; NA]	0,82 [0,29; 2,31] p=0,7072	0,87 [0,42; 1,79] p=0,7063	-4,30% [-26,50%; 17,90%] p=0,7040	0,69 [0,29; 1,66] p=0,4124

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6236								
Hochrisiko	51/123 (41,5%)	28,12 [12,95; 38,64]	35/132 (26,5%)	30,36 [12,85; NA]	1,96 [1,16; 3,33] p=0,0118	1,56 [1,10; 2,23] p=0,0131	14,90% [3,40%; 26,50%] p=0,0109	1,01 [0,65; 1,56] p=0,9776
Standardrisiko	32/69 (46,4%)	18,23 [11,50; NA]	22/70 (31,4%)	33,28 [11,27; NA]	1,89 [0,94; 3,77] p=0,0716	1,48 [0,96; 2,27] p=0,0755	14,90% [-1,10%; 31,00%] p=0,0675	1,19 [0,69; 2,06] p=0,5230
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,0529								
≤30%	65/133 (48,9%)	17,61 [11,73; 28,12]	36/121 (29,8%)	33,28 [23,13; NA]	2,26 [1,35; 3,79] p=0,0019	1,64 [1,19; 2,27] p=0,0027	19,10% [7,40%; 30,90%] p=0,0015	1,27 [0,85; 1,92] p=0,2438
>30% – <60%	10/31 (32,3%)	33,71 [8,64; NA]	8/44 (18,2%)	NA [24,44; NA]	2,14 [0,73; 6,27] p=0,1627	1,77 [0,79; 3,98] p=0,1644	14,10% [-5,90%; 34,10%] p=0,1681	1,18 [0,46; 3,02] p=0,7259
≥60%	13/42 (31,0%)	38,64 [12,22; NA]	15/43 (34,9%)	5,95 [2,92; NA]	0,84 [0,34; 2,07] p=0,7015	0,89 [0,48; 1,63] p=0,7003	-3,90% [-23,90%; 16,00%] p=0,6995	0,43 [0,20; 0,96] p=0,0389
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0847								
<60 ml/min/1,73 m ²	12/27 (44,4%)	16,85 [6,64; NA]	17/43 (39,5%)	6,57 [2,89; NA]	1,22 [0,46; 3,24] p=0,6870	1,12 [0,64; 1,97] p=0,6824	4,90% [-18,90%; 28,70%] p=0,6856	0,63 [0,30; 1,32] p=0,2203
≥60 ml/min/1,73 m ²	77/181 (42,5%)	24,15 [16,79; 34,04]	42/168 (25,0%)	33,28 [28,32; NA]	2,22 [1,41; 3,51] p=0,0006	1,70 [1,25; 2,32] p=0,0008	17,50% [7,80%; 27,30%] p=0,0004	1,25 [0,86; 1,83] p=0,2447
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3374								
Normal	77/184 (41,8%)	24,15 [17,05; 34,04]	44/171 (25,7%)	33,28 [28,32; NA]	2,08 [1,32; 3,26] p=0,0014	1,63 [1,20; 2,21] p=0,0019	16,10% [6,40%; 25,80%] p=0,0011	1,17 [0,81; 1,70] p=0,4056
Beeinträchtigt	12/24 (50,0%)	6,60 [2,56; NA]	15/40 (37,5%)	5,95 [2,83; NA]	1,67 [0,60; 4,64] p=0,3308	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	12,50% [-12,50%; 37,50%] p=0,3272	0,90 [0,42; 1,95] p=0,7909

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,9071								
Ja	47/103 (45,6%)	17,25 [9,13; 28,52]	26/96 (27,1%)	NA [5,75; NA]	2,26 [1,25; 4,09] p=0,0068	1,69 [1,14; 2,49] p=0,0088	18,50% [5,50%; 31,60%] p=0,0055	1,00 [0,62; 1,64] p=0,9830
Nein	42/105 (40,0%)	28,22 [17,35; NA]	33/115 (28,7%)	30,36 [24,44; NA]	1,66 [0,94; 2,91] p=0,0779	1,39 [0,96; 2,02] p=0,0796	11,30% [-1,20%; 23,80%] p=0,0762	1,03 [0,65; 1,63] p=0,9079
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6689								
Ja	19/50 (38,0%)	17,05 [6,77; 38,64]	10/46 (21,7%)	NA [2,99; NA]	2,21 [0,89; 5,45] p=0,0846	1,75 [0,91; 3,36] p=0,0935	16,30% [-1,70%; 34,20%] p=0,0762	0,82 [0,37; 1,82] p=0,6248
Nein	70/158 (44,3%)	23,16 [16,85; 34,04]	49/165 (29,7%)	33,28 [24,44; NA]	1,88 [1,19; 2,98] p=0,0066	1,49 [1,11; 2,00] p=0,0074	14,60% [4,20%; 25,00%] p=0,0060	1,09 [0,76; 1,58] p=0,6355
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6687								
Ja	12/30 (40,0%)	17,05 [4,40; 38,64]	7/33 (21,2%)	NA [2,89; NA]	2,48 [0,82; 7,51] p=0,1074	1,89 [0,86; 4,16] p=0,1157	18,80% [-3,60%; 41,20%] p=0,1002	0,81 [0,30; 2,20] p=0,6830
Nein	77/178 (43,3%)	22,57 [16,79; 34,04]	52/178 (29,2%)	30,36 [24,44; NA]	1,85 [1,19; 2,86] p=0,0059	1,48 [1,11; 1,97] p=0,0067	14,00% [4,20%; 23,90%] p=0,0053	1,09 [0,76; 1,55] p=0,6431
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,8922								
Ja	88/203 (43,3%)	22,57 [16,79; 33,71]	58/205 (28,3%)	30,36 [24,44; NA]	1,94 [1,28; 2,93] p=0,0015	1,53 [1,17; 2,00] p=0,0019	15,10% [5,90%; 24,20%] p=0,0013	1,07 [0,76; 1,49] p=0,7030
Nein	1/5 (20,0%)	NA [11,07; NA]	1/6 (16,7%)	NA [1,64; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	1,16 [0,07; 18,59] p=0,9192

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,4310								
Ja	3/8 (37,5%)	17,35 [8,54; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,54; NA]	5,40 [0,44; 66,67] p=0,1753	3,75 [0,48; 29,52] p=0,2093	27,50% [-10,90%; 65,90%] p=0,1599	3,05 [0,32; 29,42] p=0,3356
Nein	86/200 (43,0%)	22,57 [16,79; 34,04]	58/201 (28,9%)	30,36 [23,13; NA]	1,86 [1,23; 2,81] p=0,0032	1,49 [1,14; 1,95] p=0,0037	14,10% [4,90%; 23,40%] p=0,0028	1,04 [0,74; 1,45] p=0,8208
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3149								
Ja	18/51 (35,3%)	17,35 [9,63; NA]	13/54 (24,1%)	NA [5,75; NA]	1,72 [0,74; 4,02] p=0,2099	1,47 [0,80; 2,68] p=0,2129	11,20% [-6,20%; 28,60%] p=0,2057	0,73 [0,34; 1,53] p=0,4015
Nein	71/157 (45,2%)	22,57 [16,69; 34,04]	46/157 (29,3%)	30,36 [24,44; NA]	1,99 [1,25; 3,17] p=0,0036	1,54 [1,15; 2,08] p=0,0043	15,90% [5,40%; 26,50%] p=0,0031	1,15 [0,80; 1,68] p=0,4507
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,5062								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [8,54; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,54; NA]	6,00 [0,39; 92,28] p=0,1859	4,00 [0,47; 34,24] p=0,2057	30,00% [-16,80%; 76,80%] p=0,2089	2,48 [0,22; 27,52] p=0,4602
Nein	87/203 (42,9%)	22,57 [16,79; 33,71]	58/201 (28,9%)	30,36 [23,13; NA]	1,85 [1,22; 2,79] p=0,0034	1,49 [1,14; 1,94] p=0,0039	14,00% [4,80%; 23,30%] p=0,0030	1,04 [0,74; 1,45] p=0,8230
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3309								
Ja	17/48 (35,4%)	28,06 [6,77; NA]	12/50 (24,0%)	5,95 [5,75; NA]	1,74 [0,72; 4,18] p=0,2182	1,48 [0,79; 2,75] p=0,2215	11,40% [-6,60%; 29,40%] p=0,2132	0,72 [0,33; 1,56] p=0,4017
Nein	72/160 (45,0%)	22,57 [16,69; 34,04]	47/161 (29,2%)	30,36 [24,44; NA]	1,99 [1,25; 3,15] p=0,0034	1,54 [1,15; 2,07] p=0,0041	15,80% [5,40%; 26,20%] p=0,0030	1,15 [0,79; 1,66] p=0,4662

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2700								
0	48/114 (42,1%)	28,06 [17,61; NA]	37/121 (30,6%)	30,36 [11,27; NA]	1,65 [0,97; 2,82] p=0,0667	1,38 [0,98; 1,94] p=0,0685	11,50% [-0,70%; 23,80%] p=0,0647	0,87 [0,56; 1,35] p=0,5367
≥ 1	41/94 (43,6%)	16,69 [9,00; 28,22]	22/90 (24,4%)	NA [24,44; NA]	2,39 [1,27; 4,49] p=0,0063	1,78 [1,16; 2,74] p=0,0083	19,20% [5,80%; 32,60%] p=0,0050	1,37 [0,81; 2,31] p=0,2353
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3322								
Männlich	49/116 (42,2%)	28,12 [16,79; 38,64]	34/124 (27,4%)	33,28 [8,74; NA]	1,94 [1,13; 3,32] p=0,0161	1,54 [1,08; 2,20] p=0,0176	14,80% [2,90%; 26,80%] p=0,0149	0,94 [0,61; 1,47] p=0,8037
Weiblich	40/92 (43,5%)	17,61 [11,20; 28,22]	25/87 (28,7%)	NA [23,13; NA]	1,91 [1,02; 3,55] p=0,0409	1,51 [1,01; 2,27] p=0,0449	14,70% [0,80%; 28,60%] p=0,0375	1,30 [0,79; 2,14] p=0,3045

Tabelle 4-169 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Fatigue) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	109/208 (52,4%)	3,94 [3,38; 11,47]	118/211 (55,9%)	2,92 [2,04; 5,88]	0,87 [0,59; 1,28] p=0,4745	0,94 [0,79; 1,12] p=0,4716	-3,50% [-12,90%; 6,00%] p=0,4714	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0573
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7541								
Weiß	84/157 (53,5%)	3,94 [3,19; 11,47]	89/157 (56,7%)	3,02 [2,04; 6,44]	0,88 [0,56; 1,37] p=0,5711	0,94 [0,77; 1,15] p=0,5708	-3,20% [-14,20%; 7,80%] p=0,5703	0,78 [0,58; 1,05] p=0,1046

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	25/51 (49,0%)	7,03 [2,79; NA]	29/54 (53,7%)	2,07 [1,18; 11,27]	0,83 [0,39; 1,78] p=0,6329	0,91 [0,63; 1,33] p=0,6322	-4,70% [-23,80%; 14,40%] p=0,6309	0,74 [0,43; 1,28] p=0,2829
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3098								
Europa	63/128 (49,2%)	3,91 [3,22; NA]	69/129 (53,5%)	3,38 [2,07; 9,04]	0,84 [0,52; 1,38] p=0,4944	0,92 [0,72; 1,17] p=0,4941	-4,30% [-16,50%; 7,90%] p=0,4931	0,80 [0,57; 1,14] p=0,2145
Nordamerika	18/32 (56,3%)	3,81 [1,94; NA]	15/32 (46,9%)	2,92 [1,31; NA]	1,46 [0,54; 3,90] p=0,4566	1,20 [0,74; 1,94] p=0,4556	9,40% [-15,00%; 33,80%] p=0,4510	1,07 [0,54; 2,13] p=0,8413
Andere	28/48 (58,3%)	3,94 [3,06; 23,75]	34/50 (68,0%)	1,54 [1,15; 2,92]	0,66 [0,29; 1,50] p=0,3235	0,86 [0,63; 1,16] p=0,3252	-9,70% [-28,70%; 9,40%] p=0,3191	0,57 [0,34; 0,95] p=0,0296
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,6298								
PVd	11/26 (42,3%)	7,36 [2,53; NA]	10/28 (35,7%)	5,68 [1,54; NA]	1,32 [0,44; 3,95] p=0,6227	1,19 [0,61; 2,31] p=0,6200	6,60% [-19,40%; 32,60%] p=0,6191	0,99 [0,42; 2,37] p=0,9911
DPd	98/182 (53,8%)	3,94 [3,25; 11,47]	108/183 (59,0%)	2,56 [1,97; 5,72]	0,81 [0,54; 1,23] p=0,3199	0,91 [0,76; 1,09] p=0,3201	-5,20% [-15,30%; 5,00%] p=0,3186	0,75 [0,57; 0,99] p=0,0422
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,8758								
1	35/68 (51,5%)	6,74 [2,99; NA]	42/68 (61,8%)	2,56 [1,22; 8,67]	0,66 [0,33; 1,30] p=0,2276	0,83 [0,62; 1,12] p=0,2290	-10,30% [-26,90%; 6,30%] p=0,2233	0,77 [0,49; 1,21] p=0,2611
2 oder 3	74/140 (52,9%)	3,81 [3,15; 12,35]	76/143 (53,1%)	2,92 [2,04; 6,44]	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9611	0,99 [0,80; 1,24] p=0,9611	-0,30% [-11,90%; 11,30%] p=0,9611	0,77 [0,56; 1,06] p=0,1147
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,5103								
I	79/136 (58,1%)	3,84 [3,02; 9,43]	80/132 (60,6%)	2,10 [1,51; 6,08]	0,90 [0,55; 1,47] p=0,6754	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6748	-2,50% [-14,30%; 9,20%] p=0,6747	0,80 [0,59; 1,10] p=0,1699

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
II	25/60 (41,7%)	6,50 [3,22; NA]	34/65 (52,3%)	3,15 [1,28; 9,04]	0,65 [0,32; 1,32] p=0,2357	0,80 [0,55; 1,16] p=0,2393	-10,60% [-28,00%; 6,80%] p=0,2309	0,60 [0,35; 1,01] p=0,0555
III	5/12 (41,7%)	NA [0,16; NA]	4/14 (28,6%)	NA [1,08; NA]	1,79 [0,35; 9,13] p=0,4926	1,46 [0,50; 4,23] p=0,4874	13,10% [-23,50%; 49,70%] p=0,4829	1,32 [0,35; 4,93] p=0,6765
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,6114								
Ja	20/44 (45,5%)	3,81 [1,28; NA]	16/35 (45,7%)	3,38 [1,18; NA]	0,99 [0,41; 2,41] p=0,9817	0,99 [0,61; 1,61] p=0,9816	-0,30% [-22,40%; 21,80%] p=0,9816	0,99 [0,51; 1,93] p=0,9824
Nein	89/164 (54,3%)	4,99 [3,38; 12,35]	102/176 (58,0%)	2,79 [1,97; 6,08]	0,86 [0,56; 1,32] p=0,4943	0,94 [0,78; 1,13] p=0,4946	-3,70% [-14,20%; 6,90%] p=0,4935	0,74 [0,55; 0,98] p=0,0358
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,9600								
Niedrig	71/126 (56,3%)	3,88 [3,25; 12,35]	78/129 (60,5%)	2,79 [2,00; 5,68]	0,84 [0,51; 1,39] p=0,5058	0,93 [0,76; 1,15] p=0,5056	-4,10% [-16,20%; 8,00%] p=0,5046	0,75 [0,54; 1,04] p=0,0817
Intermediär	22/52 (42,3%)	6,74 [2,76; NA]	25/52 (48,1%)	5,72 [1,31; NA]	0,79 [0,36; 1,72] p=0,5564	0,88 [0,57; 1,35] p=0,5554	-5,80% [-24,90%; 13,30%] p=0,5538	0,79 [0,44; 1,41] p=0,4237
Hoch	16/30 (53,3%)	2,76 [2,17; NA]	15/30 (50,0%)	2,04 [1,15; NA]	1,14 [0,41; 3,15] p=0,7978	1,07 [0,65; 1,74] p=0,7963	3,30% [-21,90%; 28,60%] p=0,7960	0,84 [0,41; 1,72] p=0,6328
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5119								
IgG	49/100 (49,0%)	6,21 [3,25; NA]	53/98 (54,1%)	5,88 [2,46; 9,04]	0,82 [0,47; 1,43] p=0,4755	0,91 [0,69; 1,19] p=0,4749	-5,10% [-19,00%; 8,80%] p=0,4738	0,78 [0,53; 1,15] p=0,2109
Nicht-IgG	11/31 (35,5%)	NA [2,76; NA]	21/36 (58,3%)	3,38 [1,22; 16,72]	0,39 [0,15; 1,06] p=0,0639	0,61 [0,35; 1,05] p=0,0760	-22,80% [-46,20%; 0,50%] p=0,0546	0,57 [0,28; 1,19] p=0,1347

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2003								
Hochrisiko	67/123 (54,5%)	3,94 [3,15; 12,35]	77/132 (58,3%)	2,07 [1,31; 3,06]	0,85 [0,52; 1,40] p=0,5351	0,93 [0,75; 1,16] p=0,5353	-3,90% [-16,00%; 8,30%] p=0,5341	0,72 [0,52; 1,00] p=0,0530
Standardrisiko	38/69 (55,1%)	3,88 [2,92; 23,75]	36/70 (51,4%)	6,21 [2,56; 10,81]	1,16 [0,59; 2,25] p=0,6680	1,07 [0,78; 1,46] p=0,6670	3,60% [-12,90%; 20,20%] p=0,6666	1,02 [0,64; 1,60] p=0,9463
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3666								
$\leq 30\%$	74/133 (55,6%)	3,94 [3,25; 12,35]	73/121 (60,3%)	2,79 [1,41; 5,88]	0,82 [0,50; 1,36] p=0,4504	0,92 [0,75; 1,14] p=0,4489	-4,70% [-16,80%; 7,40%] p=0,4486	0,74 [0,53; 1,02] p=0,0685
$>30\% - <60\%$	12/31 (38,7%)	NA [2,33; NA]	24/44 (54,5%)	2,46 [1,22; 16,72]	0,53 [0,21; 1,34] p=0,1794	0,71 [0,42; 1,19] p=0,1949	-15,80% [-38,40%; 6,80%] p=0,1695	0,63 [0,31; 1,27] p=0,1973
$\geq 60\%$	22/42 (52,4%)	2,92 [2,17; NA]	19/43 (44,2%)	9,04 [1,38; NA]	1,39 [0,59; 3,26] p=0,4524	1,19 [0,76; 1,85] p=0,4513	8,20% [-13,00%; 29,40%] p=0,4482	1,08 [0,58; 2,00] p=0,8006
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9268								
<60 ml/min/1,73 m ²	14/27 (51,9%)	3,75 [0,26; NA]	23/43 (53,5%)	1,38 [1,12; 28,39]	0,94 [0,36; 2,46] p=0,8945	0,97 [0,61; 1,53] p=0,8942	-1,60% [-25,70%; 22,40%] p=0,8938	0,91 [0,46; 1,78] p=0,7756
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	95/181 (52,5%)	3,94 [3,25; 12,35]	95/168 (56,5%)	3,02 [2,07; 6,21]	0,85 [0,56; 1,29] p=0,4472	0,93 [0,77; 1,12] p=0,4462	-4,10% [-14,50%; 6,40%] p=0,4460	0,76 [0,57; 1,01] p=0,0626
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1459								
Normal	95/184 (51,6%)	4,99 [3,25; 12,35]	102/171 (59,6%)	2,30 [1,51; 3,38]	0,72 [0,47; 1,10] p=0,1293	0,87 [0,72; 1,04] p=0,1291	-8,00% [-18,30%; 2,30%] p=0,1273	0,71 [0,53; 0,94] p=0,0162
Beeinträchtigt	14/24 (58,3%)	3,75 [2,20; NA]	16/40 (40,0%)	24,61 [2,07; NA]	2,10 [0,75; 5,88] p=0,1580	1,46 [0,88; 2,42] p=0,1457	18,30% [-6,60%; 43,20%] p=0,1488	1,26 [0,61; 2,60] p=0,5247

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,9110								
Ja	48/103 (46,6%)	5,72 [3,12; NA]	46/96 (47,9%)	3,06 [2,07; 9,43]	0,95 [0,54; 1,66] p=0,8531	0,97 [0,72; 1,30] p=0,8527	-1,30% [-15,20%; 12,60%] p=0,8527	0,79 [0,52; 1,18] p=0,2486
Nein	61/105 (58,1%)	3,88 [2,92; 9,43]	72/115 (62,6%)	2,46 [1,22; 5,72]	0,83 [0,48; 1,42] p=0,4950	0,93 [0,75; 1,15] p=0,4957	-4,50% [-17,40%; 8,40%] p=0,4940	0,77 [0,55; 1,09] p=0,1378
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7681								
Ja	21/50 (42,0%)	6,11 [2,56; NA]	19/46 (41,3%)	5,68 [1,51; NA]	1,03 [0,46; 2,32] p=0,9452	1,02 [0,63; 1,63] p=0,9450	0,70% [-19,00%; 20,40%] p=0,9449	0,75 [0,40; 1,41] p=0,3708
Nein	88/158 (55,7%)	3,94 [3,22; 11,47]	99/165 (60,0%)	2,79 [1,97; 5,88]	0,84 [0,54; 1,30] p=0,4343	0,93 [0,77; 1,12] p=0,4346	-4,30% [-15,10%; 6,50%] p=0,4332	0,78 [0,59; 1,05] p=0,0974
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0850								
Ja	9/30 (30,0%)	NA [2,76; NA]	15/33 (45,5%)	2,10 [1,12; 11,27]	0,51 [0,18; 1,45] p=0,2108	0,66 [0,34; 1,28] p=0,2187	-15,50% [-39,10%; 8,20%] p=0,1995	0,39 [0,16; 0,91] p=0,0287
Nein	100/178 (56,2%)	3,88 [3,19; 7,36]	103/178 (57,9%)	2,92 [2,04; 6,21]	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7484	0,97 [0,81; 1,16] p=0,7481	-1,70% [-12,00%; 8,60%] p=0,7480	0,84 [0,64; 1,10] p=0,2107
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9015								
Ja	107/203 (52,7%)	3,94 [3,38; 11,47]	115/205 (56,1%)	2,79 [2,00; 6,08]	0,87 [0,59; 1,29] p=0,4926	0,94 [0,79; 1,12] p=0,4924	-3,40% [-13,00%; 6,30%] p=0,4918	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0564
Nein	2/5 (40,0%)	2,76 [2,20; NA]	3/6 (50,0%)	2,56 [1,58; 2,92]	0,67 [0,06; 7,35] p=0,7518	0,80 [0,21; 3,05] p=0,7439	-10,00% [-68,70%; 48,70%] p=0,7384	0,64 [0,10; 3,92] p=0,6246

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9306								
Ja	3/8 (37,5%)	NA [2,50; NA]	4/10 (40,0%)	5,68 [1,05; NA]	0,90 [0,13; 6,08] p=0,9163	0,94 [0,29; 3,03] p=0,9141	-2,50% [-47,70%; 42,70%] p=0,9138	0,71 [0,16; 3,20] p=0,6545
Nein	106/200 (53,0%)	3,94 [3,38; 11,47]	114/201 (56,7%)	2,79 [2,04; 5,88]	0,86 [0,58; 1,28] p=0,4552	0,93 [0,78; 1,12] p=0,4550	-3,70% [-13,50%; 6,00%] p=0,4543	0,77 [0,59; 1,00] p=0,0546
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,7477								
Ja	22/51 (43,1%)	6,11 [2,76; NA]	24/54 (44,4%)	3,06 [1,54; 24,61]	0,95 [0,44; 2,05] p=0,8932	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8927	-1,30% [-20,30%; 17,70%] p=0,8926	0,70 [0,39; 1,26] p=0,2349
Nein	87/157 (55,4%)	3,94 [3,19; 11,47]	94/157 (59,9%)	2,76 [1,58; 6,08]	0,83 [0,53; 1,30] p=0,4248	0,93 [0,77; 1,12] p=0,4246	-4,50% [-15,40%; 6,50%] p=0,4235	0,79 [0,59; 1,06] p=0,1135
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9194								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [2,50; NA]	4/10 (40,0%)	5,68 [1,05; NA]	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,27; 3,72] p=1,0000	0,00% [-52,60%; 52,60%] p=1,0000	0,71 [0,13; 3,92] p=0,6962
Nein	107/203 (52,7%)	3,94 [3,38; 11,47]	114/201 (56,7%)	2,79 [2,04; 5,88]	0,85 [0,57; 1,26] p=0,4191	0,93 [0,78; 1,11] p=0,4189	-4,00% [-13,70%; 5,70%] p=0,4181	0,77 [0,59; 1,00] p=0,0504
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,7635								
Ja	21/48 (43,8%)	6,11 [2,56; NA]	22/50 (44,0%)	5,68 [1,38; 24,61]	0,99 [0,45; 2,20] p=0,9802	0,99 [0,64; 1,56] p=0,9801	-0,30% [-19,90%; 19,40%] p=0,9801	0,72 [0,39; 1,32] p=0,2863
Nein	88/160 (55,0%)	3,94 [3,19; 11,47]	96/161 (59,6%)	2,76 [1,97; 5,88]	0,83 [0,53; 1,29] p=0,4027	0,92 [0,76; 1,11] p=0,4027	-4,60% [-15,40%; 6,20%] p=0,4015	0,79 [0,59; 1,05] p=0,1030

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: $p=0,6378$								
0	66/114 (57,9%)	3,91 [3,22; 12,35]	67/121 (55,4%)	2,76 [1,97; 6,21]	1,11 [0,66; 1,86] $p=0,6972$	1,05 [0,84; 1,31] $p=0,6964$	2,50% [-10,10%; 15,20%] $p=0,6964$	0,80 [0,56; 1,12] $p=0,1912$
≥ 1	43/94 (45,7%)	6,74 [2,79; NA]	51/90 (56,7%)	2,92 [1,38; 7,03]	0,65 [0,36; 1,15] $p=0,1395$	0,81 [0,61; 1,07] $p=0,1406$	-10,90% [-25,30%; 3,40%] $p=0,1361$	0,73 [0,49; 1,10] $p=0,1366$
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: $p=0,8836$								
Männlich	63/116 (54,3%)	6,50 [3,02; 17,61]	66/124 (53,2%)	3,06 [2,04; 6,44]	1,04 [0,63; 1,74] $p=0,8665$	1,02 [0,81; 1,29] $p=0,8662$	1,10% [-11,50%; 13,70%] $p=0,8663$	0,78 [0,55; 1,11] $p=0,1686$
Weiblich	46/92 (50,0%)	3,81 [3,12; 26,61]	52/87 (59,8%)	2,07 [1,41; 8,67]	0,67 [0,37; 1,22] $p=0,1906$	0,84 [0,64; 1,09] $p=0,1907$	-9,80% [-24,30%; 4,70%] $p=0,1869$	0,75 [0,50; 1,11] $p=0,1526$

Tabelle 4-170 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Fatigue)* – *Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	56/208 (26,9%)	NA [34,20; NA]	65/211 (30,8%)	NA [11,79; NA]	0,82 [0,54; 1,26] $p=0,3677$	0,87 [0,65; 1,17] $p=0,3661$	-4,00% [-12,60%; 4,60%] $p=0,3654$	0,59 [0,41; 0,85] $p=0,0050$
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: $p=0,4050$								
Weiß	46/157 (29,3%)	NA [34,20; NA]	49/157 (31,2%)	NA [8,87; NA]	0,91 [0,56; 1,48] $p=0,7129$	0,94 [0,67; 1,31] $p=0,7126$	-1,90% [-12,10%; 8,20%] $p=0,7124$	0,62 [0,41; 0,93] $p=0,0212$

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	16/54 (29,6%)	NA [5,55; NA]	0,58 [0,23; 1,43] p=0,2366	0,66 [0,33; 1,32] p=0,2417	-10,00% [-26,40%; 6,30%] p=0,2294	0,47 [0,21; 1,05] p=0,0668
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4348								
Europa	38/128 (29,7%)	NA [28,52; NA]	41/129 (31,8%)	NA [6,24; NA]	0,91 [0,53; 1,54] p=0,7164	0,93 [0,65; 1,35] p=0,7160	-2,10% [-13,40%; 9,20%] p=0,7158	0,66 [0,42; 1,03] p=0,0684
Nordamerika	8/32 (25,0%)	34,20 [NA; NA]	8/32 (25,0%)	NA [8,44; NA]	1,00 [0,32; 3,10] p=1,0000	1,00 [0,43; 2,34] p=1,0000	0,00% [-21,20%; 21,20%] p=1,0000	0,71 [0,27; 1,91] p=0,5020
Andere	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	16/50 (32,0%)	NA [2,89; NA]	0,56 [0,22; 1,40] p=0,2130	0,65 [0,33; 1,29] p=0,2185	-11,20% [-28,50%; 6,10%] p=0,2057	0,42 [0,19; 0,94] p=0,0343
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,8839								
PVd	6/26 (23,1%)	NA [4,27; NA]	6/28 (21,4%)	NA [2,30; NA]	1,10 [0,30; 3,97] p=0,8853	1,08 [0,40; 2,92] p=0,8843	1,60% [-20,60%; 23,90%] p=0,8843	0,61 [0,19; 1,98] p=0,4104
DPd	50/182 (27,5%)	NA [34,20; NA]	59/183 (32,2%)	NA [8,87; NA]	0,80 [0,51; 1,25] p=0,3203	0,85 [0,62; 1,17] p=0,3209	-4,80% [-14,10%; 4,60%] p=0,3189	0,58 [0,40; 0,85] p=0,0053
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,8460								
1	19/68 (27,9%)	NA [NA; NA]	23/68 (33,8%)	NA [6,24; NA]	0,76 [0,37; 1,57] p=0,4595	0,83 [0,50; 1,37] p=0,4594	-5,90% [-21,40%; 9,60%] p=0,4569	0,65 [0,35; 1,20] p=0,1707
2 oder 3	37/140 (26,4%)	NA [34,20; NA]	42/143 (29,4%)	NA [8,87; NA]	0,86 [0,51; 1,45] p=0,5819	0,90 [0,62; 1,31] p=0,5817	-2,90% [-13,40%; 7,50%] p=0,5809	0,55 [0,35; 0,86] p=0,0086
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,8844								
I	40/136 (29,4%)	NA [34,20; NA]	50/132 (37,9%)	NA [5,75; NA]	0,68 [0,41; 1,14] p=0,1430	0,78 [0,55; 1,09] p=0,1446	-8,50% [-19,70%; 2,80%] p=0,1410	0,54 [0,36; 0,83] p=0,0043

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
II	14/60 (23,3%)	NA [23,29; NA]	15/65 (23,1%)	NA [8,84; NA]	1,01 [0,44; 2,33] p=0,9730	1,01 [0,53; 1,91] p=0,9729	0,30% [-14,60%; 15,10%] p=0,9729	0,64 [0,31; 1,34] p=0,2372
III	2/12 (16,7%)	NA [2,69; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213	NA [NA; NA] NA
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2865								
Ja	11/44 (25,0%)	NA [9,36; NA]	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,53; 4,90] p=0,4016	1,46 [0,60; 3,55] p=0,4061	7,90% [-10,00%; 25,70%] p=0,3890	0,95 [0,34; 2,62] p=0,9208
Nein	45/164 (27,4%)	NA [34,20; NA]	59/176 (33,5%)	NA [8,84; NA]	0,75 [0,47; 1,19] p=0,2245	0,82 [0,59; 1,13] p=0,2263	-6,10% [-15,80%; 3,70%] p=0,2219	0,54 [0,37; 0,80] p=0,0021
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,4442								
Niedrig	33/126 (26,2%)	NA [34,20; NA]	46/129 (35,7%)	NA [6,24; NA]	0,64 [0,38; 1,09] p=0,1028	0,73 [0,51; 1,07] p=0,1055	-9,50% [-20,70%; 1,80%] p=0,1000	0,50 [0,32; 0,78] p=0,0023
Intermediär	15/52 (28,8%)	NA [23,00; NA]	13/52 (25,0%)	NA [8,84; NA]	1,22 [0,51; 2,90] p=0,6599	1,15 [0,61; 2,18] p=0,6590	3,80% [-13,20%; 20,90%] p=0,6581	0,81 [0,38; 1,71] p=0,5780
Hoch	8/30 (26,7%)	NA [4,27; NA]	6/30 (20,0%)	11,79 [2,89; NA]	1,46 [0,43; 4,86] p=0,5449	1,33 [0,53; 3,38] p=0,5442	6,70% [-14,70%; 28,00%] p=0,5403	0,74 [0,25; 2,21] p=0,5888
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5629								
IgG	24/100 (24,0%)	NA [34,20; NA]	31/98 (31,6%)	NA [8,84; NA]	0,68 [0,36; 1,28] p=0,2318	0,76 [0,48; 1,20] p=0,2335	-7,60% [-20,10%; 4,80%] p=0,2293	0,52 [0,30; 0,90] p=0,0188
Nicht-IgG	5/31 (16,1%)	NA [23,00; NA]	7/36 (19,4%)	NA [12,45; NA]	0,80 [0,23; 2,82] p=0,7262	0,83 [0,29; 2,35] p=0,7252	-3,30% [-21,60%; 15,00%] p=0,7225	0,74 [0,23; 2,33] p=0,6055

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3162								
Hochrisiko	36/123 (29,3%)	34,20 [34,20; NA]	45/132 (34,1%)	NA [5,82; NA]	0,80 [0,47; 1,36] p=0,4094	0,86 [0,60; 1,23] p=0,4101	-4,80% [-16,20%; 6,60%] p=0,4072	0,53 [0,34; 0,83] p=0,0056
Standardrisiko	17/69 (24,6%)	NA [NA; NA]	17/70 (24,3%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,47; 2,21] p=0,9616	1,01 [0,57; 1,82] p=0,9615	0,40% [-13,90%; 14,60%] p=0,9615	0,79 [0,40; 1,55] p=0,4950
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,1209								
≤30%	36/133 (27,1%)	NA [NA; NA]	44/121 (36,4%)	NA [6,04; NA]	0,65 [0,38; 1,11] p=0,1119	0,74 [0,52; 1,07] p=0,1131	-9,30% [-20,70%; 2,10%] p=0,1107	0,52 [0,33; 0,81] p=0,0038
>30% – <60%	6/31 (19,4%)	NA [34,20; NA]	11/44 (25,0%)	NA [3,38; NA]	0,72 [0,23; 2,21] p=0,5679	0,77 [0,32; 1,87] p=0,5696	-5,60% [-24,50%; 13,30%] p=0,5582	0,43 [0,16; 1,19] p=0,1046
≥60%	14/42 (33,3%)	28,52 [7,79; NA]	8/43 (18,6%)	NA [11,79; NA]	2,19 [0,80; 5,95] p=0,1233	1,79 [0,84; 3,82] p=0,1313	14,70% [-3,70%; 33,10%] p=0,1167	1,32 [0,55; 3,16] p=0,5362
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2340								
<60 ml/min/1,73 m ²	9/27 (33,3%)	NA [4,27; NA]	10/43 (23,3%)	NA [2,89; NA]	1,65 [0,57; 4,80] p=0,3595	1,43 [0,67; 3,07] p=0,3539	10,10% [-11,70%; 31,90%] p=0,3651	1,06 [0,43; 2,63] p=0,8960
≥60 ml/min/1,73 m ²	47/181 (26,0%)	NA [34,20; NA]	55/168 (32,7%)	NA [8,84; NA]	0,72 [0,45; 1,15] p=0,1652	0,79 [0,57; 1,10] p=0,1660	-6,80% [-16,30%; 2,80%] p=0,1645	0,53 [0,36; 0,79] p=0,0016
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0207								
Normal	48/184 (26,1%)	NA [34,20; NA]	60/171 (35,1%)	NA [6,24; NA]	0,65 [0,41; 1,03] p=0,0659	0,74 [0,54; 1,02] p=0,0671	-9,00% [-18,60%; 0,60%] p=0,0650	0,50 [0,34; 0,73] p=0,0004
Beeinträchtigt	8/24 (33,3%)	NA [4,43; NA]	5/40 (12,5%)	NA [11,79; NA]	3,50 [0,99; 12,39] p=0,0466	2,67 [0,98; 7,22] p=0,0536	20,80% [-0,60%; 42,30%] p=0,0571	1,89 [0,62; 5,80] p=0,2645

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,9489								
Ja	24/103 (23,3%)	NA [34,20; NA]	25/96 (26,0%)	NA [8,87; NA]	0,86 [0,45; 1,65] p=0,6547	0,90 [0,55; 1,46] p=0,6540	-2,70% [-14,70%; 9,20%] p=0,6541	0,58 [0,33; 1,03] p=0,0633
Nein	32/105 (30,5%)	NA [23,00; NA]	40/115 (34,8%)	NA [6,04; NA]	0,82 [0,47; 1,45] p=0,4975	0,88 [0,60; 1,28] p=0,4979	-4,30% [-16,70%; 8,10%] p=0,4954	0,61 [0,38; 0,97] p=0,0382
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3134								
Ja	10/50 (20,0%)	NA [10,05; NA]	12/46 (26,1%)	NA [2,20; NA]	0,71 [0,27; 1,84] p=0,4807	0,77 [0,37; 1,60] p=0,4801	-6,10% [-22,90%; 10,80%] p=0,4789	0,41 [0,17; 0,97] p=0,0432
Nein	46/158 (29,1%)	NA [34,20; NA]	53/165 (32,1%)	NA [11,79; NA]	0,87 [0,54; 1,39] p=0,5585	0,91 [0,65; 1,26] p=0,5584	-3,00% [-13,10%; 7,00%] p=0,5574	0,63 [0,43; 0,94] p=0,0248
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0537								
Ja	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	10/33 (30,3%)	6,24 [2,07; NA]	0,35 [0,10; 1,28] p=0,1085	0,44 [0,15; 1,26] p=0,1250	-17,00% [-36,80%; 2,90%] p=0,0937	0,21 [0,06; 0,70] p=0,0114
Nein	52/178 (29,2%)	NA [34,20; NA]	55/178 (30,9%)	NA [12,45; NA]	0,92 [0,59; 1,45] p=0,7291	0,94 [0,69; 1,30] p=0,7288	-1,70% [-11,20%; 7,80%] p=0,7287	0,67 [0,45; 0,97] p=0,0361
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,6964								
Ja	54/203 (26,6%)	NA [34,20; NA]	63/205 (30,7%)	NA [11,79; NA]	0,82 [0,53; 1,26] p=0,3569	0,87 [0,64; 1,18] p=0,3573	-4,10% [-12,90%; 4,60%] p=0,3557	0,58 [0,41; 0,84] p=0,0042
Nein	2/5 (40,0%)	4,27 [3,35; NA]	2/6 (33,3%)	6,24 [2,30; 6,24]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,20 [0,25; 5,71] p=0,8188	6,70% [-50,50%; 63,80%] p=0,8192	0,69 [0,09; 5,25] p=0,7179

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,7523								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [4,27; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,97; NA]	0,57 [0,04; 7,74] p=0,6801	0,63 [0,07; 5,71] p=0,6772	-7,50% [-41,30%; 26,30%] p=0,6633	0,47 [0,04; 5,19] p=0,5379
Nein	55/200 (27,5%)	NA [34,20; NA]	63/201 (31,3%)	NA [11,79; NA]	0,83 [0,54; 1,28] p=0,3990	0,88 [0,65; 1,19] p=0,3992	-3,80% [-12,80%; 5,10%] p=0,3980	0,59 [0,41; 0,85] p=0,0046
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,5050								
Ja	11/51 (21,6%)	NA [10,05; NA]	14/54 (25,9%)	18,23 [6,24; NA]	0,79 [0,32; 1,94] p=0,6021	0,83 [0,42; 1,66] p=0,6016	-4,40% [-20,60%; 11,90%] p=0,5992	0,46 [0,20; 1,03] p=0,0601
Nein	45/157 (28,7%)	NA [34,20; NA]	51/157 (32,5%)	NA [8,87; NA]	0,83 [0,52; 1,35] p=0,4631	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4630	-3,80% [-14,00%; 6,40%] p=0,4620	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0233
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9793								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9978
Nein	56/203 (27,6%)	NA [34,20; NA]	63/201 (31,3%)	NA [11,79; NA]	0,83 [0,54; 1,28] p=0,4081	0,88 [0,65; 1,19] p=0,4081	-3,80% [-12,60%; 5,10%] p=0,4072	0,59 [0,41; 0,85] p=0,0050
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,4400								
Ja	10/48 (20,8%)	NA [10,32; NA]	13/50 (26,0%)	18,23 [2,30; NA]	0,75 [0,29; 1,92] p=0,5484	0,80 [0,39; 1,65] p=0,5481	-5,20% [-21,90%; 11,60%] p=0,5449	0,46 [0,20; 1,07] p=0,0712
Nein	46/160 (28,7%)	NA [34,20; NA]	52/161 (32,3%)	NA [8,87; NA]	0,85 [0,53; 1,36] p=0,4908	0,89 [0,64; 1,24] p=0,4907	-3,50% [-13,60%; 6,50%] p=0,4897	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0228

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8463								
0	36/114 (31,6%)	NA [28,52; NA]	41/121 (33,9%)	NA [8,44; NA]	0,90 [0,52; 1,55] p=0,7073	0,93 [0,65; 1,35] p=0,7070	-2,30% [-14,30%; 9,70%] p=0,7064	0,59 [0,38; 0,93] p=0,0227
≥1	20/94 (21,3%)	NA [NA; NA]	24/90 (26,7%)	NA [6,04; NA]	0,74 [0,38; 1,47] p=0,3928	0,80 [0,47; 1,34] p=0,3931	-5,40% [-17,70%; 6,90%] p=0,3914	0,58 [0,32; 1,06] p=0,0780
Fatigue - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7527								
Männlich	32/116 (27,6%)	NA [NA; NA]	38/124 (30,6%)	NA [8,44; NA]	0,86 [0,49; 1,51] p=0,6031	0,90 [0,61; 1,34] p=0,6030	-3,10% [-14,50%; 8,40%] p=0,6018	0,56 [0,35; 0,90] p=0,0168
Weiblich	24/92 (26,1%)	34,20 [34,20; NA]	27/87 (31,0%)	NA [5,82; NA]	0,78 [0,41; 1,50] p=0,4648	0,84 [0,53; 1,34] p=0,4644	-4,90% [-18,20%; 8,30%] p=0,4636	0,63 [0,36; 1,09] p=0,0983

Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-171 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen) – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	39/208 (18,8%)	NA [NA; NA]	27/211 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,89; 2,59] p=0,1170	1,44 [0,91; 2,29] p=0,1234	5,60% [-1,40%; 12,60%] p=0,1184	1,41 [0,86; 2,31] p=0,1761

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1498								
Weiß	30/157 (19,1%)	NA [NA; NA]	24/157 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,73; 2,36] p=0,3703	1,25 [0,77; 2,04] p=0,3712	3,80% [-4,50%; 12,20%] p=0,3689	1,22 [0,71; 2,10] p=0,4620
Andere	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	3,64 [0,93; 14,32] p=0,0527	3,18 [0,91; 11,08] p=0,0698	12,10% [0,00%; 24,20%] p=0,0505	3,45 [0,93; 12,75] p=0,0635
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3242								
Europa	14/128 (10,9%)	NA [NA; NA]	14/129 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,46; 2,21] p=0,9826	1,01 [0,50; 2,03] p=0,9826	0,10% [-7,50%; 7,70%] p=0,9826	1,06 [0,51; 2,23] p=0,8687
Nordamerika	10/32 (31,3%)	NA [3,25; NA]	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,53; 4,99] p=0,3996	1,43 [0,62; 3,28] p=0,4010	9,40% [-12,10%; 30,90%] p=0,3932	1,43 [0,54; 3,77] p=0,4693
Andere	15/48 (31,3%)	NA [7,16; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	3,33 [1,17; 9,51] p=0,0209	2,60 [1,10; 6,15] p=0,0291	19,30% [3,30%; 35,20%] p=0,0177	2,45 [0,95; 6,33] p=0,0638
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9495								
PVd	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,34; 6,03] p=0,6293	1,35 [0,41; 4,48] p=0,6278	4,90% [-15,00%; 24,90%] p=0,6269	1,45 [0,39; 5,42] p=0,5853
DPd	34/182 (18,7%)	NA [NA; NA]	23/183 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,90; 2,84] p=0,1082	1,49 [0,91; 2,42] p=0,1112	6,10% [-1,30%; 13,50%] p=0,1066	1,49 [0,88; 2,53] p=0,1393
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,2688								
1	13/68 (19,1%)	NA [NA; NA]	6/68 (8,8%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,87; 6,86] p=0,0845	2,17 [0,88; 5,37] p=0,0948	10,30% [-1,20%; 21,80%] p=0,0800	2,29 [0,87; 6,03] p=0,0935
2 oder 3	26/140 (18,6%)	NA [NA; NA]	21/143 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,71; 2,49] p=0,3806	1,26 [0,75; 2,14] p=0,3814	3,90% [-4,80%; 12,60%] p=0,3796	1,23 [0,69; 2,19] p=0,4811

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0936								
I	23/136 (16,9%)	NA [NA; NA]	12/132 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,97; 4,28] p=0,0580	1,86 [0,97; 3,58] p=0,0635	7,80% [-0,20%; 15,80%] p=0,0549	1,92 [0,95; 3,86] p=0,0670
II	15/60 (25,0%)	NA [NA; NA]	10/65 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,75; 4,47] p=0,1811	1,63 [0,79; 3,33] p=0,1857	9,60% [-4,40%; 23,70%] p=0,1793	1,65 [0,74; 3,70] p=0,2219
III	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	5/14 (35,7%)	2,23 [1,05; NA]	0,16 [0,02; 1,67] p=0,1053	0,23 [0,03; 1,73] p=0,1546	-27,40% [-57,00%; 2,20%] p=0,0696	0,17 [0,02; 1,45] p=0,1042
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,6836								
Ja	12/44 (27,3%)	NA [6,41; NA]	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,60; 5,45] p=0,2894	1,59 [0,66; 3,81] p=0,2976	10,10% [-8,00%; 28,30%] p=0,2737	1,68 [0,63; 4,49] p=0,3032
Nein	27/164 (16,5%)	NA [NA; NA]	21/176 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,79; 2,69] p=0,2312	1,38 [0,81; 2,34] p=0,2330	4,50% [-2,90%; 12,00%] p=0,2317	1,37 [0,77; 2,42] p=0,2823
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3116								
Niedrig	22/126 (17,5%)	NA [NA; NA]	15/129 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,79; 3,26] p=0,1870	1,50 [0,82; 2,76] p=0,1905	5,80% [-2,80%; 14,50%] p=0,1855	1,54 [0,80; 2,97] p=0,1990
Intermediär	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,89; 7,36] p=0,0771	2,17 [0,89; 5,26] p=0,0878	13,50% [-1,20%; 28,10%] p=0,0712	2,10 [0,80; 5,54] p=0,1331
Hoch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,15; 2,45] p=0,4921	0,67 [0,21; 2,13] p=0,4931	-6,70% [-25,50%; 12,10%] p=0,4867	0,68 [0,19; 2,40] p=0,5428
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5749								
IgG	23/100 (23,0%)	NA [NA; NA]	17/98 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,71; 2,87] p=0,3231	1,33 [0,76; 2,33] p=0,3249	5,70% [-5,50%; 16,80%] p=0,3202	1,39 [0,74; 2,60] p=0,3053

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nicht-IgG	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,12; 4,86] p=0,7718	0,77 [0,14; 4,34] p=0,7710	-1,90% [-14,40%; 10,60%] p=0,7680	0,81 [0,14; 4,89] p=0,8230
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7987								
Hochrisiko	22/123 (17,9%)	NA [NA; NA]	14/132 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,89; 3,77] p=0,0959	1,69 [0,90; 3,15] p=0,1004	7,30% [-1,30%; 15,90%] p=0,0960	1,70 [0,87; 3,33] p=0,1213
Standardrisiko	16/69 (23,2%)	NA [NA; NA]	11/70 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,69; 3,80] p=0,2672	1,48 [0,74; 2,95] p=0,2704	7,50% [-5,60%; 20,60%] p=0,2638	1,52 [0,70; 3,27] p=0,2889
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,6103								
≤30%	25/133 (18,8%)	NA [NA; NA]	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,68; 2,57] p=0,4062	1,26 [0,73; 2,20] p=0,4075	3,90% [-5,30%; 13,10%] p=0,4026	1,31 [0,72; 2,41] p=0,3771
>30% – <60%	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	3,28 [0,75; 14,30] p=0,1022	2,84 [0,77; 10,49] p=0,1178	12,50% [-3,20%; 28,30%] p=0,1193	2,53 [0,63; 10,19] p=0,1903
≥60%	7/42 (16,7%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,38; 4,03] p=0,7298	1,19 [0,44; 3,26] p=0,7287	2,70% [-12,60%; 18,00%] p=0,7283	1,16 [0,39; 3,47] p=0,7873
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,1954								
<60 ml/min/1,73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	8/43 (18,6%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,20; 2,82] p=0,6843	0,80 [0,27; 2,39] p=0,6847	-3,80% [-21,50%; 14,00%] p=0,6755	0,84 [0,25; 2,78] p=0,7718
≥60 ml/min/1,73 m ²	35/181 (19,3%)	NA [NA; NA]	19/168 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,03; 3,44] p=0,0385	1,71 [1,02; 2,87] p=0,0422	8,00% [0,50%; 15,50%] p=0,0356	1,74 [0,99; 3,04] p=0,0524
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2480								
Normal	35/184 (19,0%)	NA [NA; NA]	19/171 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,03; 3,43] p=0,0384	1,71 [1,02; 2,88] p=0,0420	7,90% [0,50%; 15,30%] p=0,0354	1,75 [1,00; 3,07] p=0,0488

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Beeinträchtigt	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	8/40 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,21; 3,01] p=0,7428	0,83 [0,28; 2,47] p=0,7426	-3,30% [-22,70%; 16,10%] p=0,7362	0,75 [0,23; 2,52] p=0,6446
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5831								
Ja	21/103 (20,4%)	NA [NA; NA]	15/96 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,67; 2,87] p=0,3843	1,30 [0,71; 2,38] p=0,3858	4,80% [-5,90%; 15,40%] p=0,3804	1,27 [0,66; 2,48] p=0,4751
Nein	18/105 (17,1%)	NA [NA; NA]	12/115 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,81; 3,89] p=0,1485	1,64 [0,83; 3,25] p=0,1530	6,70% [-2,40%; 15,80%] p=0,1494	1,68 [0,81; 3,49] p=0,1640
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9745								
Ja	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,47; 5,17] p=0,4653	1,47 [0,52; 4,18] p=0,4676	5,10% [-8,40%; 18,70%] p=0,4587	1,46 [0,47; 4,48] p=0,5114
Nein	31/158 (19,6%)	NA [NA; NA]	22/165 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,87; 2,88] p=0,1278	1,47 [0,89; 2,43] p=0,1307	6,30% [-1,80%; 14,40%] p=0,1271	1,48 [0,86; 2,56] p=0,1593
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5661								
Ja	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	4/33 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,25; 4,92] p=0,8862	1,10 [0,30; 4,01] p=0,8853	1,20% [-15,30%; 17,70%] p=0,8855	1,06 [0,26; 4,24] p=0,9377
Nein	35/178 (19,7%)	NA [NA; NA]	23/178 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,93; 2,93] p=0,0855	1,52 [0,94; 2,47] p=0,0886	6,70% [-0,90%; 14,40%] p=0,0837	1,56 [0,92; 2,64] p=0,0994
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,3631								
Ja	37/203 (18,2%)	NA [NA; NA]	26/205 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,89; 2,64] p=0,1217	1,44 [0,91; 2,28] p=0,1244	5,50% [-1,50%; 12,50%] p=0,1204	1,43 [0,87; 2,37] p=0,1602

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	2/5 (40,0%)	NA [0,16; NA]	1/6 (16,7%)	NA [1,15; NA]	3,33 [0,20; 54,53] p=0,4094	2,40 [0,30; 19,34] p=0,4109	23,30% [-28,90%; 75,60%] p=0,3817	3,84 [0,34; 43,68] p=0,2778
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,5966								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,16; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,05; NA]	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	2,50 [0,27; 22,86] p=0,4171	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049	3,07 [0,28; 34,05] p=0,3601
Nein	37/200 (18,5%)	NA [NA; NA]	26/201 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,89; 2,63] p=0,1262	1,43 [0,90; 2,27] p=0,1288	5,60% [-1,50%; 12,70%] p=0,1248	1,44 [0,87; 2,38] p=0,1577
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9004								
Ja	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,48; 4,63] p=0,4927	1,41 [0,53; 3,79] p=0,4934	4,60% [-8,50%; 17,60%] p=0,4914	1,42 [0,49; 4,12] p=0,5184
Nein	31/157 (19,7%)	NA [NA; NA]	21/157 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,87; 2,92] p=0,1296	1,48 [0,89; 2,45] p=0,1328	6,40% [-1,80%; 14,60%] p=0,1276	1,49 [0,86; 2,60] p=0,1558
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,8793								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [0,26; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,05; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	2,16 [0,14; 34,60] p=0,5863
Nein	38/203 (18,7%)	NA [NA; NA]	26/201 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,90; 2,67] p=0,1118	1,45 [0,91; 2,29] p=0,1146	5,80% [-1,30%; 12,90%] p=0,1100	1,47 [0,89; 2,42] p=0,1344
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,4346								
Ja	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,31; 3,51] p=0,9401	1,04 [0,36; 3,01] p=0,9398	0,50% [-12,50%; 13,50%] p=0,9398	1,01 [0,32; 3,15] p=0,9857

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	33/160 (20,6%)	NA [NA; NA]	21/161 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,95; 3,15] p=0,0699	1,58 [0,96; 2,61] p=0,0733	7,60% [-0,60%; 15,70%] p=0,0681	1,61 [0,93; 2,79] p=0,0865
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5750								
0	18/114 (15,8%)	NA [NA; NA]	14/121 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,68; 3,04] p=0,3470	1,36 [0,71; 2,61] p=0,3484	4,20% [-4,60%; 13,00%] p=0,3469	1,28 [0,64; 2,57] p=0,4919
≥1	21/94 (22,3%)	NA [NA; NA]	13/90 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,80; 3,65] p=0,1689	1,55 [0,82; 2,90] p=0,1738	7,90% [-3,20%; 19,00%] p=0,1640	1,71 [0,85; 3,42] p=0,1306
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2535								
Männlich	18/116 (15,5%)	NA [NA; NA]	16/124 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,60; 2,56] p=0,5625	1,20 [0,64; 2,25] p=0,5623	2,60% [-6,20%; 11,50%] p=0,5624	1,10 [0,56; 2,17] p=0,7765
Weiblich	21/92 (22,8%)	NA [NA; NA]	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,92; 4,54] p=0,0764	1,80 [0,93; 3,52] p=0,0830	10,20% [-0,90%; 21,20%] p=0,0712	2,00 [0,96; 4,15] p=0,0628

Tabelle 4-172 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen) – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	18/211 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,94; 3,22] p=0,0794	1,65 [0,94; 2,90] p=0,0833	5,50% [-0,60%; 11,60%] p=0,0776	1,38 [0,76; 2,49] p=0,2909

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0757								
Weiß	20/157 (12,7%)	NA [NA; NA]	16/157 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,64; 2,59] p=0,4793	1,25 [0,67; 2,32] p=0,4799	2,50% [-4,50%; 9,60%] p=0,4783	1,01 [0,52; 1,96] p=0,9673
Andere	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	5,57 [1,14; 27,19] p=0,0203	4,76 [1,08; 21,01] p=0,0392	13,90% [2,30%; 25,60%] p=0,0186	4,59 [0,99; 21,33] p=0,0519
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4443								
Europa	12/128 (9,4%)	NA [NA; NA]	9/129 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,56; 3,40] p=0,4837	1,34 [0,59; 3,08] p=0,4848	2,40% [-4,30%; 9,10%] p=0,4826	1,18 [0,50; 2,81] p=0,7071
Nordamerika	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,34; 4,59] p=0,7424	1,20 [0,41; 3,54] p=0,7410	3,10% [-15,30%; 21,60%] p=0,7402	0,95 [0,29; 3,13] p=0,9311
Andere	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,42 [1,01; 11,62] p=0,0414	2,87 [0,98; 8,38] p=0,0547	14,90% [0,80%; 29,00%] p=0,0377	2,36 [0,75; 7,44] p=0,1416
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,5002								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [11,07; NA]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,20; 5,93] p=0,9240	1,08 [0,24; 4,87] p=0,9233	0,80% [-16,00%; 17,60%] p=0,9234	0,85 [0,17; 4,27] p=0,8435
DPd	26/182 (14,3%)	NA [NA; NA]	15/183 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,95; 3,65] p=0,0658	1,74 [0,95; 3,18] p=0,0702	6,10% [-0,40%; 12,50%] p=0,0644	1,50 [0,80; 2,84] p=0,2094
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,6683								
1	9/68 (13,2%)	NA [NA; NA]	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,61; 6,07] p=0,2608	1,80 [0,64; 5,09] p=0,2681	5,90% [-4,30%; 16,00%] p=0,2568	1,74 [0,58; 5,19] p=0,3207
2 oder 3	20/140 (14,3%)	NA [NA; NA]	13/143 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,79; 3,50] p=0,1742	1,57 [0,81; 3,04] p=0,1783	5,20% [-2,30%; 12,70%] p=0,1729	1,24 [0,61; 2,51] p=0,5451

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,5396								
I	18/136 (13,2%)	NA [NA; NA]	10/132 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,82; 4,20] p=0,1307	1,75 [0,84; 3,64] p=0,1368	5,70% [-1,60%; 12,90%] p=0,1269	1,56 [0,72; 3,39] p=0,2606
II	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	6/65 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,67; 5,79] p=0,2156	1,81 [0,70; 4,67] p=0,2225	7,40% [-4,30%; 19,20%] p=0,2155	1,44 [0,52; 3,98] p=0,4862
III	1/12 (8,3%)	NA [2,40; NA]	2/14 (14,3%)	NA [2,20; NA]	0,55 [0,04; 6,89] p=0,6424	0,58 [0,06; 5,67] p=0,6421	-6,00% [-30,00%; 18,10%] p=0,6282	0,41 [0,04; 4,53] p=0,4662
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,6093								
Ja	8/44 (18,2%)	NA [22,96; NA]	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	2,37 [0,58; 9,71] p=0,2233	2,12 [0,61; 7,41] p=0,2385	9,60% [-5,10%; 24,30%] p=0,1998	1,78 [0,47; 6,75] p=0,3962
Nein	21/164 (12,8%)	NA [NA; NA]	15/176 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,78; 3,17] p=0,2004	1,50 [0,80; 2,81] p=0,2035	4,30% [-2,30%; 10,90%] p=0,2015	1,26 [0,65; 2,45] p=0,4959
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,6390								
Niedrig	17/126 (13,5%)	NA [NA; NA]	11/129 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,75; 3,73] p=0,2057	1,58 [0,77; 3,24] p=0,2101	5,00% [-2,70%; 12,60%] p=0,2045	1,36 [0,64; 2,92] p=0,4241
Intermediär	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,72; 8,75] p=0,1401	2,25 [0,74; 6,85] p=0,1534	9,60% [-3,00%; 22,20%] p=0,1340	1,93 [0,59; 6,28] p=0,2747
Hoch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,18; 5,40] p=1,0000	1,00 [0,22; 4,56] p=1,0000	0,00% [-15,20%; 15,20%] p=1,0000	0,77 [0,15; 3,83] p=0,7475
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5189								
IgG	17/100 (17,0%)	NA [NA; NA]	11/98 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,72; 3,66] p=0,2448	1,51 [0,75; 3,07] p=0,2487	5,80% [-3,90%; 15,40%] p=0,2411	1,36 [0,64; 2,92] p=0,4264

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht-IgG	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,05; 6,57] p=0,6482	0,58 [0,06; 6,10] p=0,6505	-2,30% [-12,10%; 7,40%] p=0,6389	0,60 [0,05; 6,63] p=0,6770
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6852								
Hochrisiko	16/123 (13,0%)	NA [NA; NA]	10/132 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,79; 4,19] p=0,1528	1,72 [0,81; 3,64] p=0,1582	5,40% [-2,00%; 12,90%] p=0,1537	1,38 [0,62; 3,06] p=0,4288
Standardrisiko	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,79; 6,37] p=0,1228	2,03 [0,81; 5,10] p=0,1325	8,80% [-2,30%; 19,90%] p=0,1191	1,88 [0,70; 5,00] p=0,2091
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,9563								
≤30%	19/133 (14,3%)	NA [NA; NA]	12/121 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,70; 3,27] p=0,2891	1,44 [0,73; 2,84] p=0,2924	4,40% [-3,60%; 12,40%] p=0,2835	1,25 [0,61; 2,59] p=0,5407
>30% – <60%	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,35; 14,34] p=0,3835	2,13 [0,38; 12,00] p=0,3917	5,10% [-7,00%; 17,20%] p=0,4055	1,82 [0,30; 10,91] p=0,5126
≥60%	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,42; 6,23] p=0,4785	1,54 [0,47; 5,06] p=0,4804	5,00% [-8,70%; 18,70%] p=0,4755	1,23 [0,34; 4,42] p=0,7464
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5721								
<60 ml/min/1,73 m ²	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,25; 5,92] p=0,8074	1,19 [0,29; 4,93] p=0,8059	1,80% [-12,90%; 16,50%] p=0,8093	1,05 [0,23; 4,68] p=0,9513
≥60 ml/min/1,73 m ²	26/181 (14,4%)	NA [NA; NA]	14/168 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,93; 3,67] p=0,0776	1,72 [0,93; 3,19] p=0,0826	6,00% [-0,60%; 12,60%] p=0,0733	1,48 [0,77; 2,84] p=0,2399
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9315								
Normal	26/184 (14,1%)	NA [NA; NA]	15/171 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,87; 3,35] p=0,1150	1,61 [0,88; 2,94] p=0,1196	5,40% [-1,20%; 11,90%] p=0,1105	1,41 [0,75; 2,67] p=0,2885

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Beeinträchtigt	3/24 (12,5%)	NA [28,78; NA]	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,33; 9,53] p=0,5098	1,67 [0,36; 7,61] p=0,5096	5,00% [-10,50%; 20,50%] p=0,5285	1,31 [0,26; 6,53] p=0,7421
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,7396								
Ja	16/103 (15,5%)	NA [NA; NA]	8/96 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,82; 4,97] p=0,1200	1,86 [0,84; 4,16] p=0,1279	7,20% [-1,70%; 16,10%] p=0,1135	1,57 [0,67; 3,68] p=0,2987
Nein	13/105 (12,4%)	NA [NA; NA]	10/115 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,62; 3,54] p=0,3733	1,42 [0,65; 3,11] p=0,3751	3,70% [-4,50%; 11,80%] p=0,3747	1,21 [0,53; 2,76] p=0,6518
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5241								
Ja	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	3/46 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,26; 5,89] p=0,7819	1,23 [0,29; 5,19] p=0,7813	1,50% [-8,90%; 11,80%] p=0,7799	0,92 [0,20; 4,17] p=0,9180
Nein	25/158 (15,8%)	NA [NA; NA]	15/165 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,95; 3,71] p=0,0668	1,74 [0,95; 3,18] p=0,0711	6,70% [-0,50%; 13,90%] p=0,0663	1,52 [0,80; 2,89] p=0,2014
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5382								
Ja	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,15; 8,39] p=0,9221	1,10 [0,17; 7,33] p=0,9215	0,60% [-11,50%; 12,70%] p=0,9217	0,90 [0,13; 6,43] p=0,9181
Nein	27/178 (15,2%)	NA [NA; NA]	16/178 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,94; 3,49] p=0,0740	1,69 [0,94; 3,02] p=0,0783	6,20% [-0,60%; 12,90%] p=0,0723	1,47 [0,79; 2,73] p=0,2249
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9893								
Ja	28/203 (13,8%)	NA [NA; NA]	18/205 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,89; 3,11] p=0,1099	1,57 [0,90; 2,75] p=0,1136	5,00% [-1,10%; 11,10%] p=0,1087	1,35 [0,74; 2,44] p=0,3273

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	1/5 (20,0%)	NA [11,07; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9849								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [1,91; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Nein	27/200 (13,5%)	NA [NA; NA]	18/201 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,84; 2,98] p=0,1499	1,51 [0,86; 2,65] p=0,1533	4,50% [-1,60%; 10,70%] p=0,1485	1,28 [0,71; 2,34] p=0,4125
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3829								
Ja	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,25; 4,50] p=0,9333	1,06 [0,28; 4,01] p=0,9330	0,40% [-9,70%; 10,60%] p=0,9330	0,84 [0,21; 3,41] p=0,8100
Nein	25/157 (15,9%)	NA [NA; NA]	14/157 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,96; 3,88] p=0,0602	1,79 [0,96; 3,31] p=0,0649	7,00% [-0,20%; 14,30%] p=0,0584	1,57 [0,82; 3,03] p=0,1767
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9850								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [1,91; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Nein	28/203 (13,8%)	NA [NA; NA]	18/201 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,87; 3,05] p=0,1263	1,54 [0,88; 2,69] p=0,1300	4,80% [-1,30%; 11,00%] p=0,1244	1,31 [0,72; 2,37] p=0,3781
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2158								
Ja	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,16; 3,62] p=0,7380	0,78 [0,18; 3,31] p=0,7375	-1,80% [-11,90%; 8,40%] p=0,7359	0,68 [0,15; 3,04] p=0,6121

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	26/160 (16,3%)	NA [NA; NA]	14/161 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,02; 4,06] p=0,0408	1,87 [1,01; 3,44] p=0,0452	7,60% [0,40%; 14,70%] p=0,0393	1,63 [0,85; 3,12] p=0,1430
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5689								
0	15/114 (13,2%)	NA [NA; NA]	8/121 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,87; 5,26] p=0,0921	1,99 [0,88; 4,51] p=0,0996	6,50% [-1,10%; 14,20%] p=0,0923	1,59 [0,67; 3,77] p=0,2881
≥1	14/94 (14,9%)	NA [NA; NA]	10/90 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,59; 3,34] p=0,4476	1,34 [0,63; 2,86] p=0,4489	3,80% [-5,90%; 13,50%] p=0,4444	1,24 [0,55; 2,79] p=0,6112
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2511								
Männlich	12/116 (10,3%)	NA [NA; NA]	10/124 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,55; 3,17] p=0,5415	1,28 [0,58; 2,85] p=0,5419	2,30% [-5,00%; 9,60%] p=0,5419	0,99 [0,42; 2,30] p=0,9797
Weiblich	17/92 (18,5%)	NA [NA; NA]	8/87 (9,2%)	NA [NA; NA]	2,24 [0,91; 5,49] p=0,0741	2,01 [0,91; 4,42] p=0,0824	9,30% [-0,70%; 19,30%] p=0,0685	1,94 [0,84; 4,51] p=0,1220

Tabelle 4-173 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	68/208 (32,7%)	NA [28,58; NA]	58/211 (27,5%)	35,65 [35,65; NA]	1,28 [0,84; 1,96] p=0,2557	1,18 [0,89; 1,58] p=0,2543	5,10% [-3,60%; 13,70%] p=0,2520	0,92 [0,64; 1,31] p=0,6313

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: $p=0,6821$								
Weiß	55/157 (35,0%)	NA [22,44; NA]	44/157 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,86; 2,23] p=0,1822	1,25 [0,90; 1,74] p=0,1837	7,00% [-3,20%; 17,30%] p=0,1803	0,93 [0,63; 1,39] p=0,7336
Andere	13/51 (25,5%)	NA [NA; NA]	14/54 (25,9%)	35,65 [27,73; 35,65]	0,98 [0,41; 2,35] p=0,9595	0,98 [0,51; 1,89] p=0,9593	-0,40% [-17,20%; 16,30%] p=0,9593	0,84 [0,39; 1,79] p=0,6445
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: $p=0,1627$								
Europa	37/128 (28,9%)	NA [NA; NA]	40/129 (31,0%)	NA [18,76; NA]	0,91 [0,53; 1,54] p=0,7136	0,93 [0,64; 1,35] p=0,7132	-2,10% [-13,30%; 9,10%] p=0,7130	0,72 [0,46; 1,13] p=0,1571
Nordamerika	14/32 (43,8%)	28,02 [3,81; NA]	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	4,20 [1,29; 13,70] p=0,0146	2,80 [1,14; 6,86] p=0,0243	28,10% [6,80%; 49,40%] p=0,0097	2,10 [0,75; 5,88] p=0,1563
Andere	17/48 (35,4%)	NA [17,77; NA]	13/50 (26,0%)	35,65 [NA; NA]	1,56 [0,66; 3,71] p=0,3144	1,36 [0,74; 2,49] p=0,3157	9,40% [-8,80%; 27,60%] p=0,3103	1,04 [0,50; 2,15] p=0,9222
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: $p=0,1536$								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	5/28 (17,9%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,07; 2,18] p=0,2710	0,43 [0,09; 2,03] p=0,2871	-10,20% [-27,70%; 7,30%] p=0,2549	0,32 [0,06; 1,71] p=0,1811
DPd	66/182 (36,3%)	NA [22,44; NA]	53/183 (29,0%)	35,65 [35,65; NA]	1,40 [0,90; 2,17] p=0,1373	1,25 [0,93; 1,69] p=0,1387	7,30% [-2,30%; 16,90%] p=0,1356	0,97 [0,68; 1,40] p=0,8753
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: $p=0,9172$								
1	24/68 (35,3%)	NA [12,09; NA]	23/68 (33,8%)	NA [18,76; NA]	1,07 [0,53; 2,16] p=0,8574	1,04 [0,66; 1,66] p=0,8569	1,50% [-14,50%; 17,50%] p=0,8569	0,89 [0,50; 1,58] p=0,6848
2 oder 3	44/140 (31,4%)	NA [28,52; NA]	35/143 (24,5%)	35,65 [35,65; NA]	1,41 [0,84; 2,38] p=0,1931	1,28 [0,88; 1,87] p=0,1946	7,00% [-3,50%; 17,40%] p=0,1914	0,93 [0,59; 1,46] p=0,7583

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: $p=0,7574$								
I	47/136 (34,6%)	NA [28,02; NA]	43/132 (32,6%)	35,65 [18,76; NA]	1,09 [0,66; 1,81] $p=0,7316$	1,06 [0,76; 1,49] $p=0,7312$	2,00% [-9,30%; 13,30%] $p=0,7310$	0,83 [0,55; 1,26] $p=0,3901$
II	19/60 (31,7%)	NA [11,17; NA]	13/65 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,82; 4,19] $p=0,1370$	1,58 [0,86; 2,92] $p=0,1411$	11,70% [-3,60%; 26,90%] $p=0,1342$	1,22 [0,59; 2,51] $p=0,5894$
III	2/12 (16,7%)	NA [2,69; NA]	2/14 (14,3%)	NA [1,54; NA]	1,20 [0,14; 10,12] $p=0,8693$	1,17 [0,19; 7,07] $p=0,8668$	2,40% [-25,60%; 30,30%] $p=0,8673$	0,82 [0,12; 5,92] $p=0,8483$
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: $p=0,6070$								
Ja	12/44 (27,3%)	NA [8,61; NA]	9/35 (25,7%)	NA [2,96; NA]	1,08 [0,40; 2,97] $p=0,8770$	1,06 [0,51; 2,23] $p=0,8764$	1,60% [-18,00%; 21,10%] $p=0,8759$	0,73 [0,30; 1,77] $p=0,4901$
Nein	56/164 (34,1%)	NA [28,52; NA]	49/176 (27,8%)	35,65 [35,65; NA]	1,34 [0,85; 2,13] $p=0,2092$	1,23 [0,89; 1,69] $p=0,2097$	6,30% [-3,50%; 16,10%] $p=0,2084$	0,94 [0,64; 1,38] $p=0,7424$
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: $p=0,2073$								
Niedrig	46/126 (36,5%)	NA [16,76; NA]	34/129 (26,4%)	35,65 [35,65; NA]	1,61 [0,94; 2,74] $p=0,0813$	1,39 [0,96; 2,00] $p=0,0836$	10,20% [-1,20%; 21,50%] $p=0,0792$	1,14 [0,73; 1,78] $p=0,5689$
Intermediär	15/52 (28,8%)	NA [17,77; NA]	18/52 (34,6%)	NA [2,89; NA]	0,77 [0,33; 1,75] $p=0,5293$	0,83 [0,47; 1,47] $p=0,5287$	-5,80% [-23,60%; 12,10%] $p=0,5266$	0,60 [0,30; 1,21] $p=0,1515$
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [8,41; NA]	6/30 (20,0%)	NA [11,79; NA]	1,22 [0,35; 4,17] $p=0,7560$	1,17 [0,44; 3,06] $p=0,7544$	3,30% [-17,50%; 24,20%] $p=0,7538$	0,68 [0,22; 2,12] $p=0,5089$
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: $p=0,4593$								
IgG	29/100 (29,0%)	NA [NA; NA]	28/98 (28,6%)	35,65 [27,73; NA]	1,02 [0,55; 1,89] $p=0,9470$	1,01 [0,66; 1,57] $p=0,9469$	0,40% [-12,20%; 13,00%] $p=0,9469$	0,88 [0,52; 1,49] $p=0,6244$

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nicht-IgG	7/31 (22,6%)	NA [7,03; NA]	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,43; 4,92] p=0,5447	1,35 [0,51; 3,61] p=0,5432	5,90% [-13,20%; 25,00%] p=0,5439	1,38 [0,46; 4,11] p=0,5673
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5711								
Hochrisiko	38/123 (30,9%)	NA [28,52; NA]	34/132 (25,8%)	NA [27,73; NA]	1,29 [0,75; 2,23] p=0,3635	1,20 [0,81; 1,77] p=0,3634	5,10% [-5,90%; 16,20%] p=0,3627	0,87 [0,54; 1,38] p=0,5483
Standardrisiko	25/69 (36,2%)	NA [12,62; NA]	21/70 (30,0%)	35,65 [12,19; NA]	1,33 [0,65; 2,69] p=0,4366	1,21 [0,75; 1,94] p=0,4365	6,20% [-9,40%; 21,80%] p=0,4341	1,11 [0,61; 2,00] p=0,7317
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,2797								
≤30%	48/133 (36,1%)	NA [28,02; NA]	32/121 (26,4%)	35,65 [35,65; NA]	1,57 [0,92; 2,69] p=0,0991	1,36 [0,94; 1,98] p=0,1027	9,60% [-1,70%; 21,00%] p=0,0953	1,12 [0,71; 1,75] p=0,6296
>30% – <60%	8/31 (25,8%)	NA [11,79; NA]	11/44 (25,0%)	NA [8,80; NA]	1,04 [0,36; 3,00] p=0,9374	1,03 [0,47; 2,27] p=0,9369	0,80% [-19,20%; 20,80%] p=0,9371	0,78 [0,31; 1,95] p=0,5920
≥60%	12/42 (28,6%)	NA [16,92; NA]	14/43 (32,6%)	11,79 [2,89; NA]	0,83 [0,33; 2,09] p=0,6918	0,88 [0,46; 1,67] p=0,6906	-4,00% [-23,60%; 15,60%] p=0,6896	0,50 [0,23; 1,13] p=0,0950
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9725								
<60 ml/min/1,73 m ²	9/27 (33,3%)	NA [4,04; NA]	12/43 (27,9%)	NA [5,78; NA]	1,29 [0,46; 3,66] p=0,6321	1,19 [0,58; 2,45] p=0,6276	5,40% [-16,80%; 27,70%] p=0,6329	0,93 [0,39; 2,25] p=0,8766
≥60 ml/min/1,73 m ²	59/181 (32,6%)	NA [28,52; NA]	46/168 (27,4%)	35,65 [35,65; NA]	1,28 [0,81; 2,03] p=0,2891	1,19 [0,86; 1,65] p=0,2905	5,20% [-4,40%; 14,80%] p=0,2868	0,92 [0,62; 1,35] p=0,6539
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1205								
Normal	58/184 (31,5%)	NA [NA; NA]	50/171 (29,2%)	35,65 [27,73; NA]	1,11 [0,71; 1,75] p=0,6410	1,08 [0,79; 1,48] p=0,6409	2,30% [-7,30%; 11,80%] p=0,6402	0,81 [0,56; 1,19] p=0,2862

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Beeinträchtigt	10/24 (41,7%)	28,58 [3,15; NA]	8/40 (20,0%)	NA [11,79; NA]	2,86 [0,93; 8,77] p=0,0641	2,08 [0,95; 4,54] p=0,0651	21,70% [-1,60%; 45,00%] p=0,0683	1,71 [0,67; 4,35] p=0,2611
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,1754								
Ja	34/103 (33,0%)	NA [17,77; NA]	19/96 (19,8%)	35,65 [NA; NA]	2,00 [1,04; 3,82] p=0,0355	1,67 [1,02; 2,72] p=0,0398	13,20% [1,10%; 25,30%] p=0,0320	1,21 [0,69; 2,14] p=0,5025
Nein	34/105 (32,4%)	NA [28,52; NA]	39/115 (33,9%)	NA [18,76; NA]	0,93 [0,53; 1,64] p=0,8099	0,95 [0,66; 1,39] p=0,8096	-1,50% [-14,00%; 10,90%] p=0,8094	0,74 [0,47; 1,18] p=0,2049
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6099								
Ja	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,41; 3,60] p=0,7162	1,18 [0,48; 2,92] p=0,7155	2,80% [-12,10%; 17,70%] p=0,7138	0,73 [0,26; 2,01] p=0,5402
Nein	59/158 (37,3%)	NA [22,44; NA]	51/165 (30,9%)	35,65 [27,73; NA]	1,33 [0,84; 2,11] p=0,2234	1,21 [0,89; 1,64] p=0,2239	6,40% [-3,90%; 16,80%] p=0,2220	0,96 [0,66; 1,40] p=0,8335
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4450								
Ja	6/30 (20,0%)	NA [8,61; NA]	6/33 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,32; 3,96] p=0,8555	1,10 [0,40; 3,04] p=0,8544	1,80% [-17,60%; 21,30%] p=0,8546	0,65 [0,20; 2,09] p=0,4680
Nein	62/178 (34,8%)	NA [28,02; NA]	52/178 (29,2%)	35,65 [35,65; NA]	1,29 [0,83; 2,02] p=0,2566	1,19 [0,88; 1,62] p=0,2574	5,60% [-4,10%; 15,30%] p=0,2551	0,95 [0,66; 1,38] p=0,7881
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9999								
Ja	68/203 (33,5%)	NA [28,52; NA]	58/205 (28,3%)	35,65 [35,65; NA]	1,28 [0,84; 1,95] p=0,2558	1,18 [0,88; 1,58] p=0,2564	5,20% [-3,70%; 14,20%] p=0,2546	0,90 [0,63; 1,28] p=0,5590

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9959								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,23; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,05; NA]	1,33 [0,14; 12,37] p=0,8054	1,25 [0,22; 7,02] p=0,7999	5,00% [-33,90%; 43,90%] p=0,8012	1,11 [0,15; 7,88] p=0,9193
Nein	66/200 (33,0%)	NA [28,52; NA]	56/201 (27,9%)	35,65 [35,65; NA]	1,27 [0,83; 1,95] p=0,2640	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2646	5,10% [-3,90%; 14,10%] p=0,2627	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5720
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,4469								
Ja	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	10/54 (18,5%)	NA [9,40; NA]	1,07 [0,41; 2,84] p=0,8876	1,06 [0,48; 2,33] p=0,8870	1,10% [-13,90%; 16,10%] p=0,8871	0,61 [0,25; 1,51] p=0,2883
Nein	58/157 (36,9%)	NA [22,44; NA]	48/157 (30,6%)	35,65 [27,73; NA]	1,33 [0,83; 2,13] p=0,2335	1,21 [0,89; 1,65] p=0,2345	6,40% [-4,10%; 16,80%] p=0,2316	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8922
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,7249								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [0,23; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,05; NA]	2,67 [0,25; 28,44] p=0,4250	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4074	20,00% [-29,60%; 69,60%] p=0,4292	1,56 [0,22; 11,13] p=0,6578
Nein	66/203 (32,5%)	NA [28,58; NA]	56/201 (27,9%)	35,65 [35,65; NA]	1,25 [0,81; 1,91] p=0,3092	1,17 [0,87; 1,57] p=0,3098	4,70% [-4,30%; 13,60%] p=0,3078	0,89 [0,62; 1,28] p=0,5278
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3897								
Ja	10/48 (20,8%)	NA [11,17; NA]	10/50 (20,0%)	NA [9,40; NA]	1,05 [0,39; 2,81] p=0,9189	1,04 [0,48; 2,28] p=0,9185	0,80% [-15,10%; 16,80%] p=0,9185	0,59 [0,24; 1,45] p=0,2502

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	58/160 (36,3%)	NA [28,02; NA]	48/161 (29,8%)	35,65 [35,65; NA]	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2209	1,22 [0,89; 1,66] p=0,2219	6,40% [-3,80%; 16,70%] p=0,2192	0,98 [0,67; 1,44] p=0,9172
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7568								
0	39/114 (34,2%)	NA [28,02; NA]	35/121 (28,9%)	NA [18,76; NA]	1,28 [0,74; 2,22] p=0,3844	1,18 [0,81; 1,73] p=0,3841	5,30% [-6,60%; 17,20%] p=0,3832	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5625
≥ 1	29/94 (30,9%)	NA [16,92; NA]	23/90 (25,6%)	35,65 [35,65; NA]	1,30 [0,68; 2,48] p=0,4264	1,21 [0,76; 1,92] p=0,4270	5,30% [-7,70%; 18,30%] p=0,4238	0,99 [0,57; 1,71] p=0,9596
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8074								
Männlich	34/116 (29,3%)	NA [NA; NA]	29/124 (23,4%)	35,65 [35,65; NA]	1,36 [0,76; 2,42] p=0,2983	1,25 [0,82; 1,92] p=0,2988	5,90% [-5,20%; 17,10%] p=0,2974	0,83 [0,51; 1,38] p=0,4789
Weiblich	34/92 (37,0%)	NA [11,20; NA]	29/87 (33,3%)	NA [9,40; NA]	1,17 [0,63; 2,17] p=0,6129	1,11 [0,74; 1,65] p=0,6126	3,60% [-10,40%; 17,60%] p=0,6114	0,98 [0,60; 1,62] p=0,9514

Tabelle 4-174 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen)* – *Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	19/208 (9,1%)	NA [NA; NA]	24/211 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,41; 1,47] p=0,4322	0,80 [0,45; 1,41] p=0,4351	-2,30% [-8,10%; 3,50%] p=0,4325	0,48 [0,26; 0,89] p=0,0208

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6555								
Weiß	17/157 (10,8%)	NA [NA; NA]	20/157 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,42; 1,66] p=0,6001	0,85 [0,46; 1,56] p=0,6001	-1,90% [-9,00%; 5,20%] p=0,5993	0,56 [0,29; 1,07] p=0,0775
Andere	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,09; 2,91] p=0,4440	0,53 [0,10; 2,77] p=0,4510	-3,50% [-12,30%; 5,30%] p=0,4367	0,32 [0,06; 1,78] p=0,1933
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1547								
Europa	11/128 (8,6%)	NA [NA; NA]	16/129 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,29; 1,49] p=0,3203	0,69 [0,34; 1,43] p=0,3230	-3,80% [-11,30%; 3,70%] p=0,3181	0,46 [0,21; 0,99] p=0,0475
Nordamerika	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,74 [0,63; 52,23] p=0,0888	5,00 [0,62; 40,44] p=0,1313	12,50% [-1,50%; 26,50%] p=0,0790	2,83 [0,33; 24,28] p=0,3435
Andere	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,10; 1,69] p=0,2075	0,45 [0,12; 1,63] p=0,2216	-7,80% [-19,60%; 4,10%] p=0,1982	0,30 [0,08; 1,19] p=0,0862
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,6581								
PVd	1/26 (3,8%)	NA [23,20; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,04; 6,10] p=0,6006	0,54 [0,05; 5,59] p=0,6042	-3,30% [-15,40%; 8,80%] p=0,5924	NA [NA; NA] p=0,9964
DPd	18/182 (9,9%)	NA [NA; NA]	22/183 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,41; 1,55] p=0,5151	0,82 [0,46; 1,48] p=0,5154	-2,10% [-8,50%; 4,30%] p=0,5141	0,55 [0,29; 1,03] p=0,0632
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9073								
1	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,21; 2,30] p=0,5469	0,71 [0,24; 2,14] p=0,5478	-2,90% [-12,50%; 6,60%] p=0,5449	0,58 [0,18; 1,85] p=0,3601

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
2 oder 3	14/140 (10,0%)	NA [NA; NA]	17/143 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,39; 1,74] p=0,6117	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6118	-1,90% [-9,20%; 5,40%] p=0,6107	0,48 [0,24; 0,99] p=0,0483
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,1965								
I	12/136 (8,8%)	NA [NA; NA]	21/132 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,24; 1,09] p=0,0781	0,56 [0,28; 1,08] p=0,0835	-7,10% [-14,90%; 0,80%] p=0,0770	0,38 [0,18; 0,78] p=0,0079
II	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6%)	NA [NA; NA]	2,73 [0,67; 11,08] p=0,1482	2,53 [0,69; 9,33] p=0,1641	7,10% [-2,50%; 16,60%] p=0,1496	1,60 [0,41; 6,27] p=0,5024
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,9575								
Ja	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	4/35 (11,4%)	NA [11,56; NA]	0,78 [0,18; 3,35] p=0,7339	0,80 [0,21; 2,96] p=0,7326	-2,30% [-15,90%; 11,20%] p=0,7350	0,47 [0,11; 1,91] p=0,2889
Nein	15/164 (9,1%)	NA [NA; NA]	20/176 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,39; 1,59] p=0,5020	0,81 [0,43; 1,52] p=0,5027	-2,20% [-8,70%; 4,20%] p=0,4997	0,53 [0,27; 1,03] p=0,0619
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,7704								
Niedrig	11/126 (8,7%)	NA [NA; NA]	13/129 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,37; 1,98] p=0,7131	0,87 [0,40; 1,86] p=0,7129	-1,30% [-8,50%; 5,80%] p=0,7123	0,58 [0,26; 1,30] p=0,1875
Intermediär	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	9/52 (17,3%)	NA [25,30; NA]	0,74 [0,25; 2,17] p=0,5886	0,78 [0,31; 1,93] p=0,5883	-3,80% [-17,70%; 10,00%] p=0,5862	0,51 [0,19; 1,38] p=0,1845
Hoch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,04; 5,63] p=0,5569	0,50 [0,05; 5,22] p=0,5626	-3,30% [-14,30%; 7,70%] p=0,5524	0,17 [0,01; 2,58] p=0,2009

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1919								
IgG	12/100 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/98 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,54; 3,36] p=0,5210	1,31 [0,58; 2,96] p=0,5217	2,80% [-5,70%; 11,40%] p=0,5190	0,92 [0,39; 2,21] p=0,8577
Nicht-IgG	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/36 (13,9%)	NA [27,80; NA]	0,21 [0,02; 1,87] p=0,1304	0,23 [0,03; 1,88] p=0,1715	-10,70% [-23,60%; 2,20%] p=0,1051	0,22 [0,03; 1,87] p=0,1649
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1671								
Hochrisiko	11/123 (8,9%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,30; 1,48] p=0,3161	0,69 [0,34; 1,42] p=0,3192	-3,90% [-11,60%; 3,70%] p=0,3115	0,43 [0,20; 0,93] p=0,0321
Standardrisiko	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,46; 4,27] p=0,5552	1,35 [0,49; 3,69] p=0,5558	3,00% [-7,00%; 13,00%] p=0,5537	1,03 [0,36; 2,99] p=0,9503
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4268								
$\leq 30\%$	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	12/121 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,43; 2,25] p=0,9696	0,99 [0,47; 2,08] p=0,9695	-0,10% [-7,50%; 7,20%] p=0,9695	0,70 [0,32; 1,55] p=0,3809
$>30\% - <60\%$	2/31 (6,5%)	NA [29,73; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,12; 4,02] p=0,6803	0,71 [0,14; 3,64] p=0,6808	-2,60% [-14,80%; 9,50%] p=0,6696	0,32 [0,06; 1,88] p=0,2090
$\geq 60\%$	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	8/43 (18,6%)	NA [25,30; NA]	0,46 [0,13; 1,67] p=0,2321	0,51 [0,17; 1,57] p=0,2423	-9,10% [-23,70%; 5,60%] p=0,2238	0,30 [0,09; 1,02] p=0,0541
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6692								
<60 ml/min/1,73 m ²	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	3/43 (7,0%)	NA [25,30; NA]	0,51 [0,05; 5,20] p=0,5686	0,53 [0,06; 4,85] p=0,5746	-3,30% [-13,70%; 7,20%] p=0,5384	0,32 [0,03; 3,15] p=0,3300

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	18/181 (9,9%)	NA [NA; NA]	21/168 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,40; 1,51] p=0,4497	0,80 [0,44; 1,44] p=0,4501	-2,60% [-9,20%; 4,10%] p=0,4503	0,54 [0,29; 1,02] p=0,0572
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1873								
Normal	16/184 (8,7%)	NA [NA; NA]	22/171 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,33; 1,27] p=0,2048	0,68 [0,37; 1,24] p=0,2077	-4,20% [-10,60%; 2,30%] p=0,2060	0,44 [0,23; 0,85] p=0,0140
Beeinträchtigt	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]	2,71 [0,42; 17,56] p=0,2829	2,50 [0,45; 13,91] p=0,2953	7,50% [-7,40%; 22,40%] p=0,3224	1,83 [0,30; 11,01] p=0,5079
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,2820								
Ja	10/103 (9,7%)	NA [NA; NA]	7/96 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,50; 3,75] p=0,5432	1,33 [0,53; 3,36] p=0,5441	2,40% [-5,30%; 10,10%] p=0,5399	0,85 [0,32; 2,27] p=0,7528
Nein	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	17/115 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,23; 1,27] p=0,1550	0,58 [0,27; 1,24] p=0,1617	-6,20% [-14,60%; 2,20%] p=0,1478	0,40 [0,18; 0,89] p=0,0258
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1505								
Ja	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	2/46 (4,3%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,57; 15,68] p=0,1776	2,76 [0,59; 13,00] p=0,1990	7,70% [-3,10%; 18,40%] p=0,1635	1,20 [0,23; 6,24] p=0,8260
Nein	13/158 (8,2%)	NA [NA; NA]	22/165 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,28; 1,20] p=0,1407	0,62 [0,32; 1,18] p=0,1455	-5,10% [-11,80%; 1,60%] p=0,1369	0,43 [0,21; 0,85] p=0,0156
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3344								
Ja	4/30 (13,3%)	NA [12,12; NA]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	2,38 [0,40; 14,08] p=0,3299	2,20 [0,43; 11,16] p=0,3412	7,30% [-7,40%; 21,90%] p=0,3301	1,12 [0,20; 6,28] p=0,8998

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	15/178 (8,4%)	NA [NA; NA]	22/178 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,33; 1,30] p=0,2248	0,68 [0,37; 1,27] p=0,2279	-3,90% [-10,30%; 2,40%] p=0,2231	0,47 [0,24; 0,91] p=0,0243
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9997								
Ja	19/203 (9,4%)	NA [NA; NA]	24/205 (11,7%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,41; 1,47] p=0,4406	0,80 [0,45; 1,41] p=0,4413	-2,30% [-8,30%; 3,60%] p=0,4394	0,53 [0,29; 0,97] p=0,0386
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9858								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9984
Nein	19/200 (9,5%)	NA [NA; NA]	23/201 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,43; 1,54] p=0,5258	0,83 [0,47; 1,48] p=0,5261	-1,90% [-7,90%; 4,00%] p=0,5250	0,55 [0,30; 1,01] p=0,0528
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3349								
Ja	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	4/54 (7,4%)	NA [25,30; NA]	1,67 [0,44; 6,29] p=0,4493	1,59 [0,48; 5,30] p=0,4521	4,40% [-6,90%; 15,60%] p=0,4485	0,67 [0,18; 2,46] p=0,5503
Nein	13/157 (8,3%)	NA [NA; NA]	20/157 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,30; 1,29] p=0,1984	0,65 [0,34; 1,26] p=0,2024	-4,50% [-11,20%; 2,30%] p=0,1965	0,46 [0,23; 0,93] p=0,0299
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9877								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9985

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	19/203 (9,4%)	NA [NA; NA]	23/201 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,42; 1,52] p=0,4933	0,82 [0,46; 1,45] p=0,4937	-2,10% [-8,00%; 3,90%] p=0,4927	0,54 [0,29; 1,00] p=0,0493
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3580								
Ja	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [25,30; NA]	1,64 [0,43; 6,23] p=0,4642	1,56 [0,47; 5,20] p=0,4666	4,50% [-7,50%; 16,50%] p=0,4625	0,66 [0,18; 2,40] p=0,5282
Nein	13/160 (8,1%)	NA [NA; NA]	20/161 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,30; 1,30] p=0,2057	0,65 [0,34; 1,27] p=0,2095	-4,30% [-10,90%; 2,30%] p=0,2035	0,46 [0,23; 0,93] p=0,0307
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0585								
0	8/114 (7,0%)	NA [NA; NA]	17/121 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,19; 1,12] p=0,0812	0,50 [0,22; 1,11] p=0,0892	-7,00% [-14,80%; 0,70%] p=0,0760	0,33 [0,14; 0,77] p=0,0100
≥ 1	11/94 (11,7%)	NA [NA; NA]	7/90 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,58; 4,25] p=0,3717	1,50 [0,61; 3,71] p=0,3750	3,90% [-4,60%; 12,50%] p=0,3675	1,01 [0,39; 2,62] p=0,9878
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6691								
Männlich	7/116 (6,0%)	NA [NA; NA]	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,36; 3,16] p=0,8979	1,07 [0,39; 2,95] p=0,8977	0,40% [-5,60%; 6,30%] p=0,8978	0,65 [0,23; 1,87] p=0,4218
Weiblich	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	17/87 (19,5%)	NA [27,80; NA]	0,62 [0,28; 1,38] p=0,2397	0,67 [0,34; 1,31] p=0,2429	-6,50% [-17,30%; 4,30%] p=0,2387	0,49 [0,23; 1,04] p=0,0623

DyspnoeTabelle 4-175 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Dyspnoe)* – *Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	60/208 (28,8%)	39,16 [39,16; NA]	37/211 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,19; 2,96] p=0,0058	1,66 [1,14; 2,40] p=0,0079	11,40% [3,20%; 19,60%] p=0,0061	1,45 [0,96; 2,19] p=0,0796
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4086								
Weiß	41/157 (26,1%)	39,16 [39,16; NA]	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,98; 2,94] p=0,0555	1,52 [0,98; 2,34] p=0,0583	8,90% [-0,10%; 18,00%] p=0,0537	1,36 [0,83; 2,23] p=0,2147
Andere	19/51 (37,3%)	NA [5,78; NA]	10/54 (18,5%)	NA [18,86; NA]	2,61 [1,07; 6,37] p=0,0327	2,01 [1,04; 3,90] p=0,0389	18,70% [1,90%; 35,60%] p=0,0292	1,83 [0,84; 3,95] p=0,1261
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2518								
Europa	33/128 (25,8%)	39,16 [39,16; NA]	24/129 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,84; 2,75] p=0,1670	1,39 [0,87; 2,21] p=0,1695	7,20% [-2,90%; 17,30%] p=0,1648	1,31 [0,77; 2,23] p=0,3198
Nordamerika	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6%)	NA [12,03; NA]	1,25 [0,34; 4,59] p=0,7424	1,20 [0,41; 3,54] p=0,7410	3,10% [-15,30%; 21,60%] p=0,7402	0,82 [0,25; 2,75] p=0,7528
Andere	21/48 (43,8%)	NA [5,03; NA]	8/50 (16,0%)	NA [22,77; NA]	4,08 [1,58; 10,53] p=0,0028	2,73 [1,34; 5,57] p=0,0056	27,80% [10,40%; 45,10%] p=0,0017	2,48 [1,10; 5,62] p=0,0291
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0272								
PVd	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	8/28 (28,6%)	NA [1,64; NA]	0,46 [0,12; 1,74] p=0,2486	0,54 [0,18; 1,58] p=0,2590	-13,20% [-34,90%; 8,50%] p=0,2343	0,47 [0,14; 1,59] p=0,2279

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
DPd	56/182 (30,8%)	39,16 [39,16; NA]	29/183 (15,8%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,42; 3,92] p=0,0008	1,94 [1,30; 2,89] p=0,0011	14,90% [6,40%; 23,50%] p=0,0006	1,75 [1,11; 2,75] p=0,0150
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,7508								
1	17/68 (25,0%)	NA [NA; NA]	12/68 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,68; 3,57] p=0,2970	1,42 [0,73; 2,74] p=0,2996	7,40% [-6,40%; 21,10%] p=0,2932	1,37 [0,65; 2,89] p=0,4021
2 oder 3	43/140 (30,7%)	39,16 [NA; NA]	25/143 (17,5%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,19; 3,67] p=0,0093	1,76 [1,14; 2,71] p=0,0110	13,20% [3,40%; 23,10%] p=0,0085	1,51 [0,92; 2,48] p=0,1070
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,7100								
I	34/136 (25,0%)	NA [NA; NA]	19/132 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,06; 3,69] p=0,0296	1,74 [1,04; 2,89] p=0,0331	10,60% [1,20%; 20,00%] p=0,0274	1,67 [0,95; 2,93] p=0,0768
II	22/60 (36,7%)	39,16 [6,50; 39,16]	14/65 (21,5%)	NA [16,76; NA]	2,11 [0,96; 4,65] p=0,0631	1,70 [0,96; 3,01] p=0,0677	15,10% [-0,60%; 30,90%] p=0,0600	1,25 [0,63; 2,48] p=0,5232
III	4/12 (33,3%)	NA [0,16; NA]	4/14 (28,6%)	NA [0,99; NA]	1,25 [0,24; 6,63] p=0,7970	1,17 [0,37; 3,69] p=0,7930	4,80% [-30,90%; 40,40%] p=0,7935	1,05 [0,26; 4,24] p=0,9427
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,5142								
Ja	15/44 (34,1%)	NA [3,84; NA]	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,85; 7,34] p=0,0924	1,99 [0,86; 4,59] p=0,1071	16,90% [-1,80%; 35,70%] p=0,0767	2,03 [0,78; 5,26] p=0,1453
Nein	45/164 (27,4%)	39,16 [39,16; NA]	31/176 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,77 [1,05; 2,97] p=0,0300	1,56 [1,04; 2,34] p=0,0319	9,80% [1,00%; 18,70%] p=0,0295	1,33 [0,83; 2,11] p=0,2319
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8610								
Niedrig	36/126 (28,6%)	NA [NA; NA]	24/129 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,97; 3,15] p=0,0612	1,54 [0,97; 2,42] p=0,0643	10,00% [-0,40%; 20,30%] p=0,0593	1,45 [0,86; 2,44] p=0,1585

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	18/52 (34,6%)	39,16 [28,45; 39,16]	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,01; 6,33] p=0,0452	2,00 [0,99; 4,04] p=0,0529	17,30% [0,80%; 33,80%] p=0,0400	1,67 [0,74; 3,77] p=0,2155
Hoch	6/30 (20,0%)	NA [22,14; NA]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,41; 6,47] p=0,4921	1,50 [0,47; 4,78] p=0,4931	6,70% [-12,10%; 25,50%] p=0,4867	1,15 [0,30; 4,35] p=0,8398
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0325								
IgG	40/100 (40,0%)	NA [6,50; NA]	18/98 (18,4%)	NA [NA; NA]	2,96 [1,55; 5,67] p=0,0009	2,18 [1,35; 3,52] p=0,0015	21,60% [9,30%; 33,90%] p=0,0006	2,25 [1,29; 3,94] p=0,0044
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	39,16 [NA; NA]	7/36 (19,4%)	NA [5,91; NA]	0,61 [0,16; 2,33] p=0,4744	0,66 [0,21; 2,06] p=0,4772	-6,50% [-24,00%; 11,00%] p=0,4639	0,43 [0,11; 1,69] p=0,2300
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9215								
Hochrisiko	36/123 (29,3%)	NA [NA; NA]	24/132 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,03; 3,35] p=0,0374	1,61 [1,02; 2,54] p=0,0400	11,10% [0,70%; 21,50%] p=0,0365	1,39 [0,82; 2,33] p=0,2202
Standardrisiko	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,75; 3,88] p=0,2016	1,52 [0,79; 2,92] p=0,2058	8,90% [-4,70%; 22,60%] p=0,1978	1,52 [0,73; 3,16] p=0,2657
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3040								
≤30%	41/133 (30,8%)	NA [NA; NA]	26/121 (21,5%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,92; 2,88] p=0,0923	1,44 [0,94; 2,19] p=0,0962	9,30% [-1,40%; 20,10%] p=0,0880	1,39 [0,85; 2,28] p=0,1876
>30% – <60%	10/31 (32,3%)	39,16 [6,47; 39,16]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	4,76 [1,33; 17,03] p=0,0118	3,55 [1,22; 10,29] p=0,0197	23,20% [4,60%; 41,70%] p=0,0142	2,79 [0,86; 9,10] p=0,0881
≥60%	8/42 (19,0%)	NA [28,45; NA]	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,40; 3,70] p=0,7393	1,17 [0,47; 2,94] p=0,7382	2,80% [-13,40%; 19,00%] p=0,7378	0,92 [0,33; 2,57] p=0,8752

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: $p=0,7864$								
<60 ml/min/1,73 m ²	10/27 (37,0%)	39,16 [3,88; 39,16]	8/43 (18,6%)	NA [17,91; NA]	2,57 [0,86; 7,70] p=0,0882	1,99 [0,90; 4,41] p=0,0898	18,40% [-3,20%; 40,00%] p=0,0946	1,49 [0,57; 3,88] p=0,4137
\geq 60 ml/min/1,73 m ²	50/181 (27,6%)	NA [NA; NA]	29/168 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,09; 3,06] p=0,0210	1,60 [1,07; 2,40] p=0,0234	10,40% [1,70%; 19,00%] p=0,0191	1,49 [0,94; 2,36] p=0,0916
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: $p=0,0997$								
Normal	54/184 (29,3%)	39,16 [39,16; NA]	26/171 (15,2%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,37; 3,91] p=0,0015	1,93 [1,27; 2,94] p=0,0021	14,10% [5,60%; 22,60%] p=0,0011	1,79 [1,11; 2,86] p=0,0159
Beeinträchtigt	6/24 (25,0%)	NA [6,96; NA]	11/40 (27,5%)	22,77 [17,68; NA]	0,88 [0,28; 2,79] p=0,8278	0,91 [0,39; 2,14] p=0,8273	-2,50% [-24,70%; 19,70%] p=0,8251	0,68 [0,24; 1,87] p=0,4492
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: $p=0,2462$								
Ja	32/103 (31,1%)	39,16 [28,78; 39,16]	13/96 (13,5%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,40; 5,90] p=0,0032	2,29 [1,28; 4,10] p=0,0051	17,50% [6,30%; 28,80%] p=0,0023	1,89 [0,98; 3,64] p=0,0555
Nein	28/105 (26,7%)	NA [NA; NA]	24/115 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,74; 2,57] p=0,3132	1,28 [0,79; 2,06] p=0,3136	5,80% [-5,50%; 17,10%] p=0,3128	1,23 [0,71; 2,12] p=0,4667
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,9555$								
Ja	13/50 (26,0%)	NA [8,31; NA]	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,70; 5,45] p=0,1961	1,71 [0,75; 3,91] p=0,2043	10,80% [-5,20%; 26,80%] p=0,1862	1,56 [0,62; 3,95] p=0,3457
Nein	47/158 (29,7%)	39,16 [39,16; NA]	30/165 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,13; 3,21] p=0,0149	1,64 [1,09; 2,45] p=0,0166	11,60% [2,30%; 20,80%] p=0,0142	1,44 [0,91; 2,29] p=0,1206

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1215								
Ja	9/30 (30,0%)	NA [2,27; NA]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	6,64 [1,30; 33,88] p=0,0131	4,95 [1,16; 21,11] p=0,0306	23,90% [5,60%; 42,20%] p=0,0104	4,68 [1,01; 21,75] p=0,0491
Nein	51/178 (28,7%)	39,16 [39,16; NA]	35/178 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,64 [1,00; 2,68] p=0,0479	1,46 [1,00; 2,12] p=0,0501	9,00% [0,10%; 17,80%] p=0,0464	1,30 [0,84; 2,01] p=0,2345
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,5220								
Ja	59/203 (29,1%)	39,16 [39,16; NA]	35/205 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,99 [1,24; 3,19] p=0,0041	1,70 [1,18; 2,47] p=0,0049	12,00% [3,90%; 20,10%] p=0,0037	1,52 [1,00; 2,32] p=0,0519
Nein	1/5 (20,0%)	NA [5,58; NA]	2/6 (33,3%)	NA [1,58; NA]	0,50 [0,03; 7,99] p=0,6374	0,60 [0,07; 4,83] p=0,6313	-13,30% [-64,80%; 38,20%] p=0,6118	0,56 [0,05; 6,41] p=0,6385
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,6994								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,23; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,41; NA]	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	2,50 [0,27; 22,86] p=0,4171	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049	2,31 [0,21; 25,61] p=0,4936
Nein	58/200 (29,0%)	39,16 [39,16; NA]	36/201 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,17; 3,00] p=0,0089	1,62 [1,12; 2,34] p=0,0100	11,10% [2,90%; 19,30%] p=0,0082	1,45 [0,95; 2,21] p=0,0836
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,4977								
Ja	13/51 (25,5%)	NA [8,31; NA]	10/54 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,59; 3,82] p=0,3903	1,38 [0,66; 2,86] p=0,3911	7,00% [-8,90%; 22,80%] p=0,3878	1,25 [0,54; 2,89] p=0,5958
Nein	47/157 (29,9%)	39,16 [39,16; NA]	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,20; 3,52] p=0,0079	1,74 [1,15; 2,65] p=0,0094	12,70% [3,50%; 22,00%] p=0,0071	1,56 [0,97; 2,51] p=0,0694

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9121								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [0,23; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,41; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,90 [0,12; 30,36] p=0,6508
Nein	59/203 (29,1%)	39,16 [39,16; NA]	36/201 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,17; 3,01] p=0,0083	1,62 [1,13; 2,34] p=0,0095	11,20% [3,00%; 19,30%] p=0,0076	1,46 [0,96; 2,21] p=0,0780
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,7342								
Ja	12/48 (25,0%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,64; 4,75] p=0,2716	1,56 [0,70; 3,48] p=0,2755	9,00% [-6,90%; 24,90%] p=0,2677	1,43 [0,58; 3,54] p=0,4363
Nein	48/160 (30,0%)	39,16 [39,16; NA]	29/161 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,15; 3,30] p=0,0120	1,67 [1,11; 2,50] p=0,0137	12,00% [2,70%; 21,20%] p=0,0111	1,49 [0,94; 2,38] p=0,0915
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5293								
0	30/114 (26,3%)	39,16 [39,16; NA]	21/121 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,91; 3,19] p=0,0965	1,52 [0,92; 2,49] p=0,0997	9,00% [-1,60%; 19,50%] p=0,0953	1,25 [0,71; 2,20] p=0,4433
≥ 1	30/94 (31,9%)	NA [17,41; NA]	16/90 (17,8%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,08; 4,33] p=0,0273	1,79 [1,05; 3,06] p=0,0316	14,10% [1,80%; 26,40%] p=0,0242	1,77 [0,96; 3,27] p=0,0659
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9912								
Männlich	31/116 (26,7%)	NA [NA; NA]	19/124 (15,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,06; 3,82] p=0,0301	1,74 [1,04; 2,91] p=0,0332	11,40% [1,20%; 21,70%] p=0,0292	1,47 [0,83; 2,62] p=0,1863
Weiblich	29/92 (31,5%)	39,16 [28,78; 39,16]	18/87 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,89; 3,48] p=0,1007	1,52 [0,92; 2,54] p=0,1055	10,80% [-1,90%; 23,60%] p=0,0959	1,47 [0,81; 2,66] p=0,2079

Tabelle 4-176 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Dyspnoe) – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	39/208 (18,8%)	NA [NA; NA]	21/211 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,08 [1,18; 3,68] p=0,0095	1,91 [1,15; 3,16] p=0,0123	8,90% [2,20%; 15,60%] p=0,0095	1,43 [0,84; 2,45] p=0,1879
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1947								
Weiß	29/157 (18,5%)	NA [NA; NA]	18/157 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,93; 3,30] p=0,0823	1,61 [0,93; 2,78] p=0,0863	7,00% [-0,80%; 14,90%] p=0,0804	1,16 [0,64; 2,10] p=0,6191
Andere	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	4,15 [1,07; 16,06] p=0,0297	3,53 [1,03; 12,10] p=0,0448	14,10% [1,60%; 26,50%] p=0,0275	2,91 [0,80; 10,61] p=0,1048
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4332								
Europa	20/128 (15,6%)	NA [NA; NA]	13/129 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,78; 3,48] p=0,1846	1,55 [0,81; 2,98] p=0,1888	5,50% [-2,60%; 13,70%] p=0,1826	1,25 [0,62; 2,52] p=0,5360
Nordamerika	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,28; 6,73] p=0,6911	1,33 [0,32; 5,49] p=0,6902	3,10% [-12,10%; 18,40%] p=0,6884	0,73 [0,16; 3,32] p=0,6897
Andere	15/48 (31,3%)	NA [12,16; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	4,09 [1,35; 12,38] p=0,0094	3,13 [1,23; 7,93] p=0,0165	21,30% [5,70%; 36,80%] p=0,0073	2,38 [0,86; 6,54] p=0,0942
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0126								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	6/28 (21,4%)	NA [2,76; NA]	0,31 [0,06; 1,68] p=0,1596	0,36 [0,08; 1,62] p=0,1832	-13,70% [-32,10%; 4,60%] p=0,1418	0,25 [0,05; 1,28] p=0,0963
DPd	37/182 (20,3%)	NA [NA; NA]	15/183 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,51; 5,42] p=0,0009	2,48 [1,41; 4,36] p=0,0016	12,10% [5,10%; 19,20%] p=0,0008	1,89 [1,04; 3,45] p=0,0380

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,4664								
1	11/68 (16,2%)	NA [NA; NA]	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,80; 7,42] p=0,1116	2,20 [0,81; 5,99] p=0,1231	8,80% [-1,90%; 19,60%] p=0,1069	1,94 [0,67; 5,59] p=0,2194
2 oder 3	28/140 (20,0%)	NA [NA; NA]	16/143 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,02; 3,86] p=0,0412	1,79 [1,01; 3,15] p=0,0452	8,80% [0,40%; 17,20%] p=0,0398	1,23 [0,66; 2,28] p=0,5110
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,5778								
I	23/136 (16,9%)	NA [NA; NA]	12/132 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,97; 4,28] p=0,0580	1,86 [0,97; 3,58] p=0,0635	7,80% [-0,20%; 15,80%] p=0,0549	1,51 [0,75; 3,04] p=0,2485
II	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	6/65 (9,2%)	NA [NA; NA]	2,72 [0,96; 7,70] p=0,0540	2,35 [0,95; 5,78] p=0,0636	12,40% [-0,10%; 25,00%] p=0,0526	1,42 [0,54; 3,75] p=0,4812
III	3/12 (25,0%)	NA [2,56; NA]	3/14 (21,4%)	NA [1,91; NA]	1,22 [0,20; 7,59] p=0,8327	1,17 [0,29; 4,74] p=0,8294	3,60% [-29,00%; 36,20%] p=0,8299	0,79 [0,16; 4,00] p=0,7786
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,7892								
Ja	11/44 (25,0%)	NA [9,00; NA]	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,62; 6,42] p=0,2422	1,75 [0,67; 4,57] p=0,2529	10,70% [-6,60%; 28,00%] p=0,2239	1,26 [0,43; 3,66] p=0,6712
Nein	28/164 (17,1%)	NA [NA; NA]	16/176 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,07; 3,96] p=0,0287	1,88 [1,05; 3,34] p=0,0321	8,00% [0,80%; 15,10%] p=0,0288	1,37 [0,74; 2,54] p=0,3165
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,4875								
Niedrig	25/126 (19,8%)	NA [NA; NA]	13/129 (10,1%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,07; 4,54] p=0,0289	1,97 [1,05; 3,67] p=0,0332	9,80% [1,10%; 18,50%] p=0,0276	1,55 [0,79; 3,04] p=0,2005
Intermediär	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,52 [0,81; 7,86] p=0,1046	2,20 [0,82; 5,89] p=0,1166	11,50% [-2,20%; 25,20%] p=0,0985	1,55 [0,54; 4,48] p=0,4143

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hoch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [3,19; NA]	1,00 [0,18; 5,40] p=1,0000	1,00 [0,22; 4,56] p=1,0000	0,00% [-15,20%; 15,20%] p=1,0000	0,71 [0,14; 3,57] p=0,6772
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0098								
IgG	27/100 (27,0%)	NA [NA; NA]	7/98 (7,1%)	NA [NA; NA]	4,81 [1,98; 11,67] p=0,0002	3,78 [1,73; 8,27] p=0,0009	19,90% [9,80%; 29,90%] p=0,0001	3,14 [1,36; 7,22] p=0,0071
Nicht-IgG	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	6/36 (16,7%)	NA [9,59; NA]	0,17 [0,02; 1,47] p=0,0751	0,19 [0,03; 1,52] p=0,1185	-13,40% [-27,10%; 0,20%] p=0,0540	0,15 [0,02; 1,30] p=0,0858
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7546								
Hochrisiko	26/123 (21,1%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,45 [1,20; 5,03] p=0,0125	2,15 [1,16; 3,98] p=0,0156	11,30% [2,50%; 20,10%] p=0,0122	1,45 [0,74; 2,83] p=0,2789
Standardrisiko	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	7/70 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,55; 4,27] p=0,4206	1,45 [0,58; 3,59] p=0,4226	4,50% [-6,40%; 15,40%] p=0,4183	1,26 [0,48; 3,30] p=0,6439
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3995								
≤30%	26/133 (19,5%)	NA [NA; NA]	14/121 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,92; 3,75] p=0,0818	1,69 [0,93; 3,08] p=0,0873	8,00% [-0,80%; 16,80%] p=0,0764	1,32 [0,69; 2,52] p=0,4096
>30% – <60%	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	5,04 [0,94; 26,91] p=0,0421	4,26 [0,92; 19,72] p=0,0640	14,80% [-0,40%; 30,00%] p=0,0563	3,17 [0,64; 15,71] p=0,1585
≥60%	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,35; 4,52] p=0,7167	1,23 [0,41; 3,72] p=0,7158	2,70% [-11,60%; 16,90%] p=0,7152	0,85 [0,26; 2,82] p=0,7973
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4004								
<60 ml/min/1,73 m ²	8/27 (29,6%)	NA [9,27; NA]	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	4,11 [1,10; 15,36] p=0,0292	3,19 [1,06; 9,56] p=0,0389	20,30% [1,00%; 39,60%] p=0,0389	2,20 [0,66; 7,32] p=0,2003

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	31/181 (17,1%)	NA [NA; NA]	17/168 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,97; 3,46] p=0,0579	1,69 [0,97; 2,94] p=0,0622	7,00% [-0,10%; 14,10%] p=0,0542	1,31 [0,72; 2,37] p=0,3741
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6281								
Normal	35/184 (19,0%)	NA [NA; NA]	17/171 (9,9%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,14; 3,96] p=0,0158	1,91 [1,11; 3,29] p=0,0187	9,10% [1,90%; 16,30%] p=0,0138	1,47 [0,82; 2,63] p=0,1916
Beeinträchtigt	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,41; 7,99] p=0,4386	1,67 [0,46; 6,06] p=0,4377	6,70% [-10,90%; 24,20%] p=0,4571	1,23 [0,31; 4,96] p=0,7667
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,9935								
Ja	20/103 (19,4%)	NA [NA; NA]	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,00; 5,41] p=0,0454	2,07 [0,99; 4,32] p=0,0525	10,00% [0,40%; 19,70%] p=0,0405	1,33 [0,60; 2,96] p=0,4754
Nein	19/105 (18,1%)	NA [NA; NA]	12/115 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,87; 4,13] p=0,1036	1,73 [0,89; 3,40] p=0,1086	7,70% [-1,60%; 16,90%] p=0,1043	1,41 [0,69; 2,91] p=0,3490
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4901								
Ja	9/50 (18,0%)	NA [22,80; NA]	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,56; 5,83] p=0,3253	1,66 [0,60; 4,58] p=0,3311	7,10% [-6,80%; 21,10%] p=0,3161	0,79 [0,26; 2,42] p=0,6755
Nein	30/158 (19,0%)	NA [NA; NA]	16/165 (9,7%)	NA [NA; NA]	2,18 [1,14; 4,18] p=0,0171	1,96 [1,11; 3,45] p=0,0200	9,30% [1,70%; 16,90%] p=0,0166	1,55 [0,84; 2,85] p=0,1572
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6975								
Ja	6/30 (20,0%)	NA [18,63; NA]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	3,88 [0,72; 20,93] p=0,0997	3,30 [0,72; 15,12] p=0,1242	13,90% [-2,50%; 30,40%] p=0,0971	1,19 [0,22; 6,36] p=0,8352
Nein	33/178 (18,5%)	NA [NA; NA]	19/178 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,04; 3,50] p=0,0359	1,74 [1,03; 2,94] p=0,0392	7,90% [0,60%; 15,20%] p=0,0345	1,38 [0,78; 2,42] p=0,2679

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,7892								
Ja	38/203 (18,7%)	NA [NA; NA]	20/205 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,19; 3,81] p=0,0096	1,92 [1,16; 3,18] p=0,0115	9,00% [2,20%; 15,70%] p=0,0090	1,44 [0,84; 2,48] p=0,1868
Nein	1/5 (20,0%)	NA [11,07; NA]	1/6 (16,7%)	NA [2,33; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	1,16 [0,07; 18,59] p=0,9192
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,8353								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [11,07; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,33; NA]	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	2,50 [0,27; 22,86] p=0,4171	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049	2,16 [0,20; 23,87] p=0,5305
Nein	37/200 (18,5%)	NA [NA; NA]	20/201 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,05 [1,15; 3,68] p=0,0143	1,86 [1,12; 3,09] p=0,0166	8,50% [1,80%; 15,30%] p=0,0136	1,40 [0,81; 2,42] p=0,2231
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,0978								
Ja	9/51 (17,6%)	NA [22,80; NA]	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,43; 3,49] p=0,6951	1,19 [0,50; 2,85] p=0,6942	2,80% [-11,30%; 16,90%] p=0,6941	0,64 [0,24; 1,70] p=0,3740
Nein	30/157 (19,1%)	NA [NA; NA]	13/157 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,31; 5,23] p=0,0053	2,31 [1,25; 4,26] p=0,0074	10,80% [3,30%; 18,30%] p=0,0047	1,86 [0,97; 3,57] p=0,0625
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9303								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [11,17; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,33; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,37 [0,09; 21,95] p=0,8243
Nein	38/203 (18,7%)	NA [NA; NA]	20/201 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,08 [1,17; 3,73] p=0,0121	1,88 [1,14; 3,12] p=0,0142	8,80% [2,00%; 15,50%] p=0,0112	1,42 [0,83; 2,45] p=0,2044

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1189								
Ja	8/48 (16,7%)	NA [22,80; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,41; 3,70] p=0,7154	1,19 [0,47; 3,03] p=0,7144	2,70% [-11,60%; 16,90%] p=0,7142	0,63 [0,22; 1,79] p=0,3893
Nein	31/160 (19,4%)	NA [NA; NA]	14/161 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,29; 4,95] p=0,0059	2,23 [1,23; 4,03] p=0,0080	10,70% [3,20%; 18,20%] p=0,0053	1,78 [0,95; 3,35] p=0,0731
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6282								
0	18/114 (15,8%)	NA [NA; NA]	9/121 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,00; 5,43] p=0,0453	2,12 [0,99; 4,53] p=0,0517	8,40% [0,20%; 16,50%] p=0,0450	1,58 [0,71; 3,52] p=0,2656
≥ 1	21/94 (22,3%)	NA [NA; NA]	12/90 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,86; 4,07] p=0,1124	1,68 [0,88; 3,20] p=0,1183	9,00% [-2,00%; 20,00%] p=0,1074	1,25 [0,61; 2,55] p=0,5403
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2125								
Männlich	22/116 (19,0%)	NA [NA; NA]	8/124 (6,5%)	NA [NA; NA]	3,39 [1,45; 7,97] p=0,0035	2,94 [1,36; 6,34] p=0,0060	12,50% [4,20%; 20,90%] p=0,0033	2,04 [0,91; 4,60] p=0,0855
Weiblich	17/92 (18,5%)	NA [NA; NA]	13/87 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,58; 2,84] p=0,5279	1,24 [0,64; 2,39] p=0,5282	3,50% [-7,40%; 14,40%] p=0,5253	1,02 [0,50; 2,11] p=0,9524

Tabelle 4-177 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Dyspnoe) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	91/208 (43,8%)	22,24 [9,36; NA]	88/211 (41,7%)	12,19 [5,78; 32,20]	1,10 [0,74; 1,63] p=0,6332	1,05 [0,85; 1,31] p=0,6318	2,30% [-7,00%; 11,60%] p=0,6318	0,83 [0,61; 1,12] p=0,2203
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7999								
Weiß	72/157 (45,9%)	17,38 [7,36; NA]	67/157 (42,7%)	11,01 [5,65; NA]	1,14 [0,73; 1,78] p=0,5706	1,07 [0,84; 1,38] p=0,5703	3,20% [-7,80%; 14,20%] p=0,5698	0,84 [0,60; 1,18] p=0,3241
Andere	19/51 (37,3%)	37,45 [8,61; NA]	21/54 (38,9%)	22,27 [2,99; NA]	0,93 [0,42; 2,05] p=0,8638	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8633	-1,60% [-20,20%; 16,90%] p=0,8631	0,75 [0,40; 1,42] p=0,3808
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2138								
Europa	51/128 (39,8%)	22,70 [9,36; NA]	50/129 (38,8%)	22,27 [9,20; NA]	1,05 [0,63; 1,73] p=0,8591	1,03 [0,76; 1,39] p=0,8588	1,10% [-10,90%; 13,00%] p=0,8588	0,84 [0,56; 1,24] p=0,3713
Nordamerika	19/32 (59,4%)	8,77 [2,20; 33,97]	12/32 (37,5%)	8,35 [2,33; NA]	2,44 [0,89; 6,65] p=0,0824	1,58 [0,93; 2,69] p=0,0900	21,90% [-2,00%; 45,80%] p=0,0728	1,31 [0,64; 2,72] p=0,4604
Andere	21/48 (43,8%)	37,45 [6,18; NA]	26/50 (52,0%)	5,65 [2,07; NA]	0,72 [0,32; 1,59] p=0,4162	0,84 [0,56; 1,28] p=0,4167	-8,30% [-28,00%; 11,50%] p=0,4121	0,61 [0,34; 1,10] p=0,0979
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0987								
PVd	10/26 (38,5%)	17,48 [2,63; NA]	14/28 (50,0%)	2,33 [1,58; NA]	0,63 [0,21; 1,85] p=0,3983	0,77 [0,42; 1,42] p=0,4002	-11,50% [-37,90%; 14,80%] p=0,3902	0,45 [0,19; 1,09] p=0,0769
DPd	81/182 (44,5%)	22,24 [8,77; NA]	74/183 (40,4%)	16,72 [8,67; NA]	1,18 [0,78; 1,79] p=0,4324	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4322	4,10% [-6,10%; 14,20%] p=0,4314	0,89 [0,65; 1,23] p=0,4899

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,5385								
1	23/68 (33,8%)	37,45 [12,09; NA]	27/68 (39,7%)	22,31 [5,78; NA]	0,78 [0,39; 1,56] p=0,4785	0,85 [0,55; 1,33] p=0,4781	-5,90% [-22,10%; 10,30%] p=0,4760	0,68 [0,39; 1,20] p=0,1827
2 oder 3	68/140 (48,6%)	11,30 [4,99; 28,52]	61/143 (42,7%)	9,66 [2,99; 32,20]	1,27 [0,80; 2,03] p=0,3188	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3188	5,90% [-5,70%; 17,50%] p=0,3171	0,89 [0,62; 1,25] p=0,4908
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6717								
I	67/136 (49,3%)	11,73 [6,93; 33,97]	59/132 (44,7%)	12,19 [3,25; NA]	1,20 [0,74; 1,94] p=0,4547	1,10 [0,85; 1,42] p=0,4548	4,60% [-7,40%; 16,50%] p=0,4533	0,90 [0,63; 1,27] p=0,5373
II	22/60 (36,7%)	NA [7,52; NA]	27/65 (41,5%)	9,33 [2,99; 28,39]	0,81 [0,40; 1,68] p=0,5788	0,88 [0,57; 1,37] p=0,5786	-4,90% [-22,00%; 12,20%] p=0,5764	0,68 [0,38; 1,20] p=0,1830
III	2/12 (16,7%)	NA [2,56; NA]	2/14 (14,3%)	NA [1,64; NA]	1,20 [0,14; 10,12] p=0,8693	1,17 [0,19; 7,07] p=0,8668	2,40% [-25,60%; 30,30%] p=0,8673	0,89 [0,13; 6,36] p=0,9100
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,4259								
Ja	15/44 (34,1%)	23,59 [3,65; NA]	13/35 (37,1%)	5,68 [2,37; 28,39]	0,88 [0,35; 2,21] p=0,7795	0,92 [0,51; 1,67] p=0,7778	-3,10% [-24,30%; 18,20%] p=0,7785	0,61 [0,28; 1,32] p=0,2079
Nein	76/164 (46,3%)	17,68 [8,02; NA]	75/176 (42,6%)	12,19 [5,78; NA]	1,16 [0,76; 1,78] p=0,4900	1,09 [0,86; 1,38] p=0,4893	3,70% [-6,80%; 14,30%] p=0,4892	0,86 [0,63; 1,19] p=0,3711
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3953								
Niedrig	65/126 (51,6%)	11,53 [6,50; 28,52]	59/129 (45,7%)	9,20 [3,02; 32,20]	1,26 [0,77; 2,07] p=0,3509	1,13 [0,88; 1,45] p=0,3508	5,90% [-6,40%; 18,10%] p=0,3492	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6194
Intermediär	16/52 (30,8%)	NA [17,68; NA]	20/52 (38,5%)	22,31 [2,07; NA]	0,71 [0,32; 1,60] p=0,4119	0,80 [0,47; 1,36] p=0,4122	-7,70% [-25,90%; 10,50%] p=0,4081	0,59 [0,30; 1,14] p=0,1138

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	10/30 (33,3%)	NA [2,76; NA]	9/30 (30,0%)	11,79 [3,68; NA]	1,17 [0,39; 3,47] p=0,7832	1,11 [0,53; 2,34] p=0,7816	3,30% [-20,20%; 26,90%] p=0,7812	1,00 [0,40; 2,49] p=0,9948
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8769								
IgG	42/100 (42,0%)	33,97 [8,61; NA]	44/98 (44,9%)	9,33 [5,68; NA]	0,89 [0,51; 1,56] p=0,6816	0,94 [0,68; 1,29] p=0,6809	-2,90% [-16,70%; 10,90%] p=0,6807	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2264
Nicht-IgG	10/31 (32,3%)	37,45 [6,18; NA]	12/36 (33,3%)	NA [3,38; NA]	0,95 [0,34; 2,65] p=0,9261	0,97 [0,49; 1,93] p=0,9256	-1,10% [-23,60%; 21,50%] p=0,9255	0,82 [0,34; 1,95] p=0,6469
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1671								
Hochrisiko	52/123 (42,3%)	22,70 [6,93; NA]	57/132 (43,2%)	11,01 [3,02; 32,20]	0,96 [0,59; 1,58] p=0,8841	0,98 [0,74; 1,30] p=0,8839	-0,90% [-13,10%; 11,20%] p=0,8839	0,74 [0,51; 1,09] p=0,1294
Standardrisiko	36/69 (52,2%)	11,30 [4,99; 33,97]	29/70 (41,4%)	12,19 [5,65; NA]	1,54 [0,79; 3,02] p=0,2059	1,26 [0,88; 1,80] p=0,2076	10,70% [-5,70%; 27,20%] p=0,2017	1,14 [0,70; 1,86] p=0,6068
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4023								
≤30%	67/133 (50,4%)	12,09 [6,50; 33,97]	54/121 (44,6%)	11,01 [3,38; NA]	1,26 [0,77; 2,06] p=0,3606	1,13 [0,87; 1,47] p=0,3620	5,70% [-6,50%; 18,00%] p=0,3587	0,95 [0,66; 1,36] p=0,7656
>30% – <60%	12/31 (38,7%)	NA [3,81; NA]	19/44 (43,2%)	6,01 [2,37; NA]	0,83 [0,33; 2,12] p=0,7005	0,90 [0,51; 1,57] p=0,7008	-4,50% [-27,00%; 18,10%] p=0,6974	0,60 [0,29; 1,25] p=0,1720
≥60%	12/42 (28,6%)	NA [3,61; NA]	14/43 (32,6%)	22,31 [3,68; NA]	0,83 [0,33; 2,09] p=0,6918	0,88 [0,46; 1,67] p=0,6906	-4,00% [-23,60%; 15,60%] p=0,6896	0,69 [0,32; 1,49] p=0,3411
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6669								
<60 ml/min/1,73 m ²	9/27 (33,3%)	NA [2,76; NA]	16/43 (37,2%)	12,19 [2,96; NA]	0,84 [0,31; 2,32] p=0,7436	0,90 [0,46; 1,73] p=0,7438	-3,90% [-26,80%; 19,00%] p=0,7402	0,73 [0,32; 1,67] p=0,4566

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	82/181 (45,3%)	17,68 [8,77; 37,45]	72/168 (42,9%)	11,79 [5,65; NA]	1,10 [0,72; 1,69] p=0,6460	1,06 [0,83; 1,34] p=0,6460	2,40% [-8,00%; 12,90%] p=0,6454	0,84 [0,61; 1,16] p=0,2826
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1344								
Normal	79/184 (42,9%)	22,70 [9,66; NA]	76/171 (44,4%)	9,33 [3,68; 22,31]	0,94 [0,62; 1,43] p=0,7748	0,97 [0,76; 1,22] p=0,7744	-1,50% [-11,80%; 8,80%] p=0,7744	0,75 [0,54; 1,03] p=0,0726
Beeinträchtigt	12/24 (50,0%)	6,50 [2,20; NA]	12/40 (30,0%)	NA [11,79; NA]	2,33 [0,82; 6,65] p=0,1124	1,67 [0,90; 3,10] p=0,1062	20,00% [-4,50%; 44,50%] p=0,1101	1,47 [0,66; 3,27] p=0,3502
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,3217								
Ja	52/103 (50,5%)	8,61 [3,94; 23,59]	39/96 (40,6%)	9,33 [2,86; NA]	1,49 [0,85; 2,61] p=0,1640	1,24 [0,91; 1,69] p=0,1672	9,90% [-3,90%; 23,60%] p=0,1606	0,96 [0,63; 1,46] p=0,8583
Nein	39/105 (37,1%)	37,45 [17,68; NA]	49/115 (42,6%)	16,72 [5,65; NA]	0,80 [0,46; 1,37] p=0,4095	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4105	-5,50% [-18,40%; 7,50%] p=0,4072	0,68 [0,45; 1,05] p=0,0805
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0495								
Ja	19/50 (38,0%)	17,48 [3,65; NA]	21/46 (45,7%)	2,56 [1,68; 8,35]	0,73 [0,32; 1,65] p=0,4498	0,83 [0,52; 1,34] p=0,4482	-7,70% [-27,40%; 12,10%] p=0,4465	0,48 [0,25; 0,92] p=0,0263
Nein	72/158 (45,6%)	22,24 [8,77; NA]	67/165 (40,6%)	22,27 [9,20; NA]	1,23 [0,79; 1,90] p=0,3685	1,12 [0,87; 1,44] p=0,3682	5,00% [-5,80%; 15,80%] p=0,3673	0,93 [0,66; 1,30] p=0,6663
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0242								
Ja	13/30 (43,3%)	8,61 [2,56; NA]	18/33 (54,5%)	1,97 [1,15; 5,68]	0,64 [0,23; 1,72] p=0,3778	0,79 [0,47; 1,33] p=0,3805	-11,20% [-35,80%; 13,30%] p=0,3708	0,45 [0,21; 0,96] p=0,0387
Nein	78/178 (43,8%)	22,70 [11,11; NA]	70/178 (39,3%)	22,27 [9,33; NA]	1,20 [0,79; 1,83] p=0,3903	1,11 [0,87; 1,43] p=0,3903	4,50% [-5,70%; 14,70%] p=0,3891	0,92 [0,66; 1,27] p=0,5950

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9037								
Ja	89/203 (43,8%)	22,24 [9,36; NA]	85/205 (41,5%)	12,19 [6,01; 32,20]	1,10 [0,74; 1,63] p=0,6275	1,06 [0,84; 1,32] p=0,6272	2,40% [-7,20%; 12,00%] p=0,6270	0,83 [0,62; 1,13] p=0,2357
Nein	2/5 (40,0%)	2,76 [2,20; NA]	3/6 (50,0%)	2,56 [1,58; 2,92]	0,67 [0,06; 7,35] p=0,7518	0,80 [0,21; 3,05] p=0,7439	-10,00% [-68,70%; 48,70%] p=0,7384	0,64 [0,10; 3,92] p=0,6246
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,8462								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [2,76; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,12; NA]	0,78 [0,10; 6,32] p=0,8191	0,83 [0,18; 3,84] p=0,8152	-5,00% [-46,30%; 36,30%] p=0,8125	0,81 [0,13; 4,85] p=0,8149
Nein	89/200 (44,5%)	17,68 [8,77; NA]	85/201 (42,3%)	11,79 [5,78; 32,20]	1,09 [0,74; 1,62] p=0,6555	1,05 [0,84; 1,32] p=0,6551	2,20% [-7,50%; 11,90%] p=0,6550	0,83 [0,61; 1,12] p=0,2161
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,0919								
Ja	19/51 (37,3%)	NA [4,93; NA]	24/54 (44,4%)	5,68 [2,33; 12,19]	0,74 [0,34; 1,62] p=0,4562	0,84 [0,53; 1,33] p=0,4566	-7,20% [-25,90%; 11,60%] p=0,4524	0,53 [0,28; 0,98] p=0,0440
Nein	72/157 (45,9%)	22,24 [8,64; NA]	64/157 (40,8%)	22,27 [8,67; NA]	1,23 [0,79; 1,93] p=0,3630	1,13 [0,87; 1,45] p=0,3631	5,10% [-5,90%; 16,00%] p=0,3616	0,94 [0,67; 1,31] p=0,7018
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,6313								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [3,02; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,12; NA]	0,58 [0,04; 7,66] p=0,6900	0,67 [0,09; 4,89] p=0,6900	-10,00% [-55,10%; 35,10%] p=0,6640	0,57 [0,06; 5,51] p=0,6286
Nein	90/203 (44,3%)	17,68 [8,77; NA]	85/201 (42,3%)	11,79 [5,78; 32,20]	1,09 [0,73; 1,61] p=0,6785	1,05 [0,84; 1,31] p=0,6782	2,00% [-7,60%; 11,70%] p=0,6780	0,83 [0,61; 1,12] p=0,2161

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1086								
Ja	18/48 (37,5%)	NA [4,93; NA]	22/50 (44,0%)	5,68 [2,30; 12,19]	0,76 [0,34; 1,71] p=0,5150	0,85 [0,53; 1,38] p=0,5146	-6,50% [-25,90%; 12,90%] p=0,5117	0,54 [0,28; 1,03] p=0,0608
Nein	73/160 (45,6%)	22,24 [8,64; NA]	66/161 (41,0%)	22,27 [6,01; NA]	1,21 [0,78; 1,88] p=0,4032	1,11 [0,87; 1,43] p=0,4031	4,60% [-6,20%; 15,50%] p=0,4019	0,92 [0,66; 1,29] p=0,6403
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5274								
0	52/114 (45,6%)	22,70 [6,18; NA]	48/121 (39,7%)	16,72 [5,78; NA]	1,28 [0,76; 2,14] p=0,3580	1,15 [0,85; 1,55] p=0,3575	5,90% [-6,70%; 18,60%] p=0,3563	0,91 [0,61; 1,35] p=0,6273
≥ 1	39/94 (41,5%)	22,24 [8,77; NA]	40/90 (44,4%)	9,33 [2,92; 28,39]	0,89 [0,49; 1,59] p=0,6864	0,93 [0,67; 1,30] p=0,6856	-3,00% [-17,30%; 11,30%] p=0,6855	0,73 [0,47; 1,15] p=0,1750
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8254								
Männlich	53/116 (45,7%)	17,48 [6,93; NA]	52/124 (41,9%)	11,01 [3,25; 32,20]	1,17 [0,70; 1,94] p=0,5588	1,09 [0,82; 1,45] p=0,5579	3,80% [-8,80%; 16,30%] p=0,5578	0,80 [0,54; 1,17] p=0,2509
Weiblich	38/92 (41,3%)	23,59 [8,64; NA]	36/87 (41,4%)	12,19 [3,38; NA]	1,00 [0,55; 1,81] p=0,9919	1,00 [0,70; 1,42] p=0,9919	-0,10% [-14,50%; 14,40%] p=0,9919	0,86 [0,55; 1,37] p=0,5320

Tabelle 4-178 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Dyspnoe) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	32/208 (15,4%)	NA [NA; NA]	48/211 (22,7%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,38; 1,02] p=0,0574	0,68 [0,45; 1,02] p=0,0601	-7,30% [-14,90%; 0,20%] p=0,0562	0,43 [0,28; 0,69] p=0,0004
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3607								
Weiß	28/157 (17,8%)	NA [NA; NA]	37/157 (23,6%)	NA [24,18; NA]	0,70 [0,41; 1,22] p=0,2107	0,76 [0,49; 1,17] p=0,2126	-5,70% [-14,70%; 3,20%] p=0,2088	0,47 [0,29; 0,77] p=0,0029
Andere	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	11/54 (20,4%)	NA [18,20; NA]	0,33 [0,10; 1,12] p=0,0680	0,39 [0,13; 1,13] p=0,0828	-12,50% [-25,60%; 0,50%] p=0,0596	0,27 [0,09; 0,86] p=0,0266
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6048								
Europa	21/128 (16,4%)	NA [NA; NA]	28/129 (21,7%)	NA [24,18; NA]	0,71 [0,38; 1,33] p=0,2805	0,76 [0,45; 1,26] p=0,2823	-5,30% [-14,90%; 4,30%] p=0,2783	0,50 [0,28; 0,88] p=0,0161
Nordamerika	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9%)	NA [6,21; NA]	0,66 [0,19; 2,35] p=0,5251	0,71 [0,25; 2,02] p=0,5251	-6,30% [-25,30%; 12,80%] p=0,5205	0,42 [0,13; 1,35] p=0,1449
Andere	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	13/50 (26,0%)	NA [11,96; NA]	0,41 [0,14; 1,18] p=0,0927	0,48 [0,20; 1,16] p=0,1038	-13,50% [-28,80%; 1,80%] p=0,0846	0,32 [0,12; 0,83] p=0,0201
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0949								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	8/28 (28,6%)	NA [2,37; NA]	0,21 [0,04; 1,09] p=0,0506	0,27 [0,06; 1,15] p=0,0771	-20,90% [-40,50%; -1,30%] p=0,0370	0,16 [0,03; 0,79] p=0,0240
DPd	30/182 (16,5%)	NA [NA; NA]	40/183 (21,9%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,42; 1,19] p=0,1928	0,75 [0,49; 1,16] p=0,1948	-5,40% [-13,40%; 2,70%] p=0,1911	0,50 [0,31; 0,80] p=0,0039

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,6159								
1	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	15/68 (22,1%)	NA [24,18; NA]	0,41 [0,15; 1,07] p=0,0634	0,47 [0,20; 1,07] p=0,0725	-11,80% [-24,00%; 0,50%] p=0,0591	0,34 [0,14; 0,84] p=0,0192
2 oder 3	25/140 (17,9%)	NA [NA; NA]	33/143 (23,1%)	NA [18,92; NA]	0,72 [0,41; 1,30] p=0,2776	0,77 [0,49; 1,23] p=0,2792	-5,20% [-14,60%; 4,20%] p=0,2753	0,46 [0,27; 0,78] p=0,0042
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9651								
I	21/136 (15,4%)	NA [NA; NA]	34/132 (25,8%)	NA [24,18; NA]	0,53 [0,29; 0,97] p=0,0369	0,60 [0,37; 0,98] p=0,0400	-10,30% [-19,90%; -0,70%] p=0,0356	0,40 [0,23; 0,70] p=0,0011
II	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	14/65 (21,5%)	NA [11,96; NA]	0,73 [0,30; 1,79] p=0,4914	0,77 [0,37; 1,61] p=0,4922	-4,90% [-18,60%; 8,90%] p=0,4871	0,47 [0,21; 1,07] p=0,0726
III	1/12 (8,3%)	NA [4,27; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,1011								
Ja	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	8/35 (22,9%)	NA [2,96; NA]	0,25 [0,06; 1,01] p=0,0421	0,30 [0,09; 1,04] p=0,0579	-16,00% [-31,80%; -0,30%] p=0,0463	0,18 [0,05; 0,69] p=0,0126
Nein	29/164 (17,7%)	NA [NA; NA]	40/176 (22,7%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,43; 1,25] p=0,2485	0,78 [0,51; 1,19] p=0,2505	-5,00% [-13,60%; 3,50%] p=0,2453	0,50 [0,31; 0,81] p=0,0052
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,4970								
Niedrig	21/126 (16,7%)	NA [NA; NA]	34/129 (26,4%)	NA [18,92; NA]	0,56 [0,30; 1,03] p=0,0605	0,63 [0,39; 1,03] p=0,0642	-9,70% [-19,70%; 0,30%] p=0,0577	0,41 [0,24; 0,71] p=0,0015
Intermediär	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	11/52 (21,2%)	NA [11,96; NA]	0,49 [0,17; 1,43] p=0,1870	0,55 [0,22; 1,36] p=0,1953	-9,60% [-23,70%; 4,50%] p=0,1811	0,34 [0,13; 0,94] p=0,0375

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	5/30 (16,7%)	NA [9,49; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,39; 8,32] p=0,4513	1,67 [0,44; 6,36] p=0,4546	6,70% [-10,50%; 23,80%] p=0,4453	1,10 [0,26; 4,73] p=0,8955
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3920								
IgG	13/100 (13,0%)	NA [NA; NA]	29/98 (29,6%)	NA [11,96; NA]	0,36 [0,17; 0,73] p=0,0044	0,44 [0,24; 0,79] p=0,0065	-16,60% [-27,80%; -5,40%] p=0,0036	0,31 [0,16; 0,60] p=0,0005
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	5/36 (13,9%)	NA [12,65; NA]	0,66 [0,14; 3,04] p=0,5988	0,70 [0,18; 2,68] p=0,5995	-4,20% [-19,60%; 11,10%] p=0,5910	0,58 [0,14; 2,46] p=0,4580
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1271								
Hochrisiko	15/123 (12,2%)	NA [NA; NA]	28/132 (21,2%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,26; 1,02] p=0,0551	0,57 [0,32; 1,02] p=0,0601	-9,00% [-18,10%; 0,00%] p=0,0511	0,35 [0,19; 0,67] p=0,0014
Standardrisiko	17/69 (24,6%)	NA [NA; NA]	18/70 (25,7%)	NA [24,18; NA]	0,94 [0,44; 2,03] p=0,8842	0,96 [0,54; 1,70] p=0,8838	-1,10% [-15,50%; 13,40%] p=0,8837	0,70 [0,36; 1,37] p=0,3025
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4623								
≤30%	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	29/121 (24,0%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,34; 1,17] p=0,1409	0,69 [0,42; 1,13] p=0,1432	-7,40% [-17,30%; 2,50%] p=0,1410	0,46 [0,26; 0,81] p=0,0066
>30% – <60%	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	13/44 (29,5%)	18,92 [8,41; NA]	0,35 [0,10; 1,21] p=0,0922	0,44 [0,16; 1,21] p=0,1121	-16,60% [-34,60%; 1,30%] p=0,0687	0,24 [0,08; 0,74] p=0,0134
≥60%	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,30; 3,48] p=0,9651	1,02 [0,36; 2,92] p=0,9649	0,30% [-14,50%; 15,10%] p=0,9649	0,67 [0,21; 2,11] p=0,4931
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0678								
<60 ml/min/1,73 m ²	7/27 (25,9%)	NA [11,93; NA]	7/43 (16,3%)	NA [8,80; NA]	1,80 [0,55; 5,87] p=0,3295	1,59 [0,63; 4,04] p=0,3270	9,60% [-10,20%; 29,50%] p=0,3414	1,03 [0,36; 2,96] p=0,9542

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	25/181 (13,8%)	NA [NA; NA]	41/168 (24,4%)	NA [24,18; NA]	0,50 [0,29; 0,86] p=0,0117	0,57 [0,36; 0,89] p=0,0133	-10,60% [-18,80%; -2,40%] p=0,0115	0,37 [0,22; 0,61] p<0,0001
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9057								
Normal	30/184 (16,3%)	NA [NA; NA]	43/171 (25,1%)	NA [24,18; NA]	0,58 [0,34; 0,98] p=0,0397	0,65 [0,43; 0,98] p=0,0418	-8,80% [-17,30%; -0,40%] p=0,0394	0,42 [0,26; 0,67] p=0,0003
Beeinträchtigt	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,11; 3,57] p=0,6080	0,67 [0,14; 3,17] p=0,6104	-4,20% [-19,20%; 10,90%] p=0,5880	0,50 [0,10; 2,61] p=0,4107
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5615								
Ja	15/103 (14,6%)	NA [NA; NA]	21/96 (21,9%)	NA [24,18; NA]	0,61 [0,29; 1,26] p=0,1817	0,67 [0,36; 1,22] p=0,1849	-7,30% [-18,00%; 3,40%] p=0,1810	0,40 [0,20; 0,78] p=0,0075
Nein	17/105 (16,2%)	NA [NA; NA]	27/115 (23,5%)	NA [18,92; NA]	0,63 [0,32; 1,24] p=0,1781	0,69 [0,40; 1,19] p=0,1823	-7,30% [-17,80%; 3,20%] p=0,1725	0,47 [0,25; 0,86] p=0,0149
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0793								
Ja	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	11/46 (23,9%)	NA [2,56; NA]	0,35 [0,11; 1,11] p=0,0691	0,42 [0,16; 1,11] p=0,0807	-13,90% [-28,80%; 1,00%] p=0,0667	0,21 [0,07; 0,62] p=0,0047
Nein	27/158 (17,1%)	NA [NA; NA]	37/165 (22,4%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2299	0,76 [0,49; 1,19] p=0,2319	-5,30% [-14,00%; 3,30%] p=0,2271	0,51 [0,31; 0,85] p=0,0090
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0803								
Ja	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	9/33 (27,3%)	11,11 [2,27; NA]	0,30 [0,07; 1,22] p=0,0837	0,37 [0,11; 1,23] p=0,1040	-17,30% [-35,90%; 1,30%] p=0,0688	0,18 [0,05; 0,69] p=0,0121

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	29/178 (16,3%)	NA [NA; NA]	39/178 (21,9%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,41; 1,18] p=0,1782	0,74 [0,48; 1,15] p=0,1803	-5,60% [-13,80%; 2,50%] p=0,1765	0,50 [0,31; 0,81] p=0,0049
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,2326								
Ja	30/203 (14,8%)	NA [NA; NA]	47/205 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,35; 0,97] p=0,0357	0,65 [0,43; 0,98] p=0,0380	-8,10% [-15,70%; -0,60%] p=0,0343	0,41 [0,26; 0,66] p=0,0002
Nein	2/5 (40,0%)	4,27 [3,35; NA]	1/6 (16,7%)	NA [2,30; NA]	3,33 [0,20; 54,53] p=0,4094	2,40 [0,30; 19,34] p=0,4109	23,30% [-28,90%; 75,60%] p=0,3817	1,27 [0,10; 15,48] p=0,8486
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9801								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [4,27; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Nein	31/200 (15,5%)	NA [NA; NA]	48/201 (23,9%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,35; 0,97] p=0,0351	0,65 [0,43; 0,97] p=0,0374	-8,40% [-16,10%; -0,60%] p=0,0338	0,41 [0,26; 0,65] p=0,0001
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1555								
Ja	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	12/54 (22,2%)	NA [11,11; NA]	0,38 [0,12; 1,17] p=0,0857	0,44 [0,17; 1,16] p=0,0984	-12,40% [-26,20%; 1,30%] p=0,0771	0,23 [0,08; 0,68] p=0,0076
Nein	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	36/157 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,40; 1,22] p=0,2054	0,75 [0,48; 1,17] p=0,2074	-5,70% [-14,60%; 3,10%] p=0,2035	0,51 [0,31; 0,85] p=0,0090
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9995								
Ja	0/5 (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
Nein	32/203 (15,8%)	NA [NA; NA]	48/201 (23,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,36; 0,98] p=0,0409	0,66 [0,44; 0,99] p=0,0431	-8,10% [-15,90%; -0,40%] p=0,0398	0,42 [0,27; 0,66] p=0,0002

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,0696								
Ja	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0%)	12,65 [3,06; NA]	0,29 [0,09; 0,97] p=0,0369	0,35 [0,12; 1,00] p=0,0505	-15,70% [-29,90%; -1,50%] p=0,0304	0,18 [0,06; 0,58] p=0,0038
Nein	28/160 (17,5%)	NA [NA; NA]	36/161 (22,4%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,42; 1,28] p=0,2766	0,78 [0,50; 1,22] p=0,2779	-4,90% [-13,60%; 3,90%] p=0,2748	0,53 [0,32; 0,88] p=0,0134
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2809								
0	21/114 (18,4%)	NA [NA; NA]	27/121 (22,3%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,41; 1,49] p=0,4604	0,83 [0,50; 1,37] p=0,4609	-3,90% [-14,20%; 6,40%] p=0,4579	0,52 [0,29; 0,93] p=0,0277
≥ 1	11/94 (11,7%)	NA [NA; NA]	21/90 (23,3%)	NA [18,92; NA]	0,43 [0,20; 0,97] p=0,0380	0,50 [0,26; 0,98] p=0,0434	-11,60% [-22,50%; -0,70%] p=0,0363	0,33 [0,16; 0,69] p=0,0034
Dyspnoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2175								
Männlich	17/116 (14,7%)	NA [NA; NA]	30/124 (24,2%)	NA [24,18; NA]	0,54 [0,28; 1,04] p=0,0633	0,61 [0,35; 1,04] p=0,0680	-9,50% [-19,40%; 0,40%] p=0,0593	0,35 [0,19; 0,64] p=0,0006
Weiblich	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	18/87 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,35; 1,59] p=0,4508	0,79 [0,42; 1,46] p=0,4510	-4,40% [-15,80%; 7,00%] p=0,4499	0,59 [0,30; 1,18] p=0,1371

InsomnieTabelle 4-179 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Insomnie)* – *Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	88/208 (42,3%)	28,58 [8,31; NA]	77/211 (36,5%)	NA [8,74; NA]	1,29 [0,87; 1,91] p=0,1978	1,17 [0,92; 1,49] p=0,2013	6,20% [-3,20%; 15,50%] p=0,1981	1,02 [0,75; 1,39] p=0,8999
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9187								
Weiß	70/157 (44,6%)	22,67 [6,93; NA]	60/157 (38,2%)	NA [2,96; NA]	1,30 [0,83; 2,04] p=0,2527	1,17 [0,90; 1,52] p=0,2534	6,40% [-4,50%; 17,20%] p=0,2509	1,01 [0,71; 1,42] p=0,9713
Andere	18/51 (35,3%)	NA [3,55; NA]	17/54 (31,5%)	NA [8,74; NA]	1,19 [0,53; 2,67] p=0,6802	1,12 [0,65; 1,93] p=0,6789	3,80% [-14,20%; 21,90%] p=0,6787	1,06 [0,55; 2,06] p=0,8646
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1386								
Europa	44/128 (34,4%)	NA [24,05; NA]	50/129 (38,8%)	NA [2,96; NA]	0,83 [0,50; 1,38] p=0,4664	0,89 [0,64; 1,23] p=0,4664	-4,40% [-16,10%; 7,40%] p=0,4651	0,82 [0,55; 1,24] p=0,3423
Nordamerika	22/32 (68,8%)	3,81 [2,17; 11,07]	10/32 (31,3%)	NA [2,30; NA]	4,84 [1,68; 13,93] p=0,0029	2,20 [1,25; 3,87] p=0,0062	37,50% [14,80%; 60,20%] p=0,0012	1,77 [0,84; 3,75] p=0,1358
Andere	22/48 (45,8%)	28,58 [3,65; NA]	17/50 (34,0%)	NA [2,89; NA]	1,64 [0,73; 3,71] p=0,2339	1,35 [0,82; 2,21] p=0,2357	11,80% [-7,40%; 31,10%] p=0,2286	1,14 [0,60; 2,14] p=0,6963
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0453								
PVd	8/26 (30,8%)	NA [3,25; NA]	14/28 (50,0%)	2,20 [1,51; NA]	0,44 [0,15; 1,35] p=0,1545	0,61 [0,31; 1,22] p=0,1650	-19,20% [-44,90%; 6,40%] p=0,1416	0,47 [0,19; 1,15] p=0,0987

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
DPd	80/182 (44,0%)	28,58 [6,80; NA]	63/183 (34,4%)	NA [12,16; NA]	1,49 [0,98; 2,28] p=0,0626	1,28 [0,99; 1,65] p=0,0640	9,50% [-0,40%; 19,50%] p=0,0610	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4103
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,4144								
1	30/68 (44,1%)	24,05 [6,80; NA]	25/68 (36,8%)	NA [5,78; NA]	1,36 [0,68; 2,70] p=0,3841	1,20 [0,80; 1,81] p=0,3843	7,40% [-9,10%; 23,80%] p=0,3810	1,22 [0,72; 2,07] p=0,4658
2 oder 3	58/140 (41,4%)	NA [5,95; NA]	52/143 (36,4%)	NA [2,92; NA]	1,24 [0,77; 2,00] p=0,3830	1,14 [0,85; 1,53] p=0,3829	5,10% [-6,30%; 16,40%] p=0,3816	0,92 [0,63; 1,35] p=0,6761
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,3744								
I	56/136 (41,2%)	NA [8,64; NA]	49/132 (37,1%)	NA [12,16; NA]	1,19 [0,73; 1,94] p=0,4974	1,11 [0,82; 1,50] p=0,4973	4,10% [-7,60%; 15,70%] p=0,4961	1,05 [0,71; 1,54] p=0,8170
II	28/60 (46,7%)	22,67 [2,92; NA]	22/65 (33,8%)	NA [2,89; NA]	1,71 [0,83; 3,52] p=0,1454	1,38 [0,89; 2,13] p=0,1472	12,80% [-4,30%; 29,90%] p=0,1412	1,10 [0,63; 1,95] p=0,7324
III	4/12 (33,3%)	NA [0,26; NA]	6/14 (42,9%)	1,54 [0,95; NA]	0,67 [0,14; 3,30] p=0,6256	0,78 [0,28; 2,12] p=0,6234	-9,50% [-46,70%; 27,70%] p=0,6158	0,50 [0,14; 1,82] p=0,2905
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,4934								
Ja	22/44 (50,0%)	3,61 [2,76; 17,02]	17/35 (48,6%)	1,54 [1,18; NA]	1,06 [0,44; 2,57] p=0,9002	1,03 [0,66; 1,62] p=0,8998	1,40% [-20,80%; 23,60%] p=0,8996	0,78 [0,41; 1,49] p=0,4522
Nein	66/164 (40,2%)	NA [11,14; NA]	60/176 (34,1%)	NA [19,38; NA]	1,30 [0,84; 2,02] p=0,2411	1,18 [0,89; 1,56] p=0,2411	6,20% [-4,10%; 16,40%] p=0,2401	1,04 [0,73; 1,48] p=0,8239
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3104								
Niedrig	55/126 (43,7%)	28,58 [6,87; NA]	51/129 (39,5%)	NA [2,96; NA]	1,19 [0,72; 1,95] p=0,5058	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5053	4,10% [-8,00%; 16,20%] p=0,5046	0,95 [0,65; 1,39] p=0,7802

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	23/52 (44,2%)	11,14 [2,92; NA]	14/52 (26,9%)	NA [8,74; NA]	2,15 [0,95; 4,89] p=0,0666	1,64 [0,96; 2,83] p=0,0726	17,30% [-0,80%; 35,40%] p=0,0609	1,53 [0,78; 2,97] p=0,2131
Hoch	10/30 (33,3%)	NA [2,56; NA]	12/30 (40,0%)	2,89 [1,41; NA]	0,75 [0,26; 2,15] p=0,5952	0,83 [0,43; 1,63] p=0,5935	-6,70% [-31,00%; 17,70%] p=0,5912	0,80 [0,34; 1,87] p=0,6081
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9518								
IgG	43/100 (43,0%)	24,05 [3,81; NA]	39/98 (39,8%)	NA [2,92; NA]	1,14 [0,65; 2,01] p=0,6481	1,08 [0,78; 1,51] p=0,6476	3,20% [-10,50%; 16,90%] p=0,6470	1,04 [0,67; 1,60] p=0,8663
Nicht-IgG	11/31 (35,5%)	NA [2,17; NA]	12/36 (33,3%)	NA [2,30; NA]	1,10 [0,40; 3,02] p=0,8544	1,06 [0,55; 2,06] p=0,8532	2,20% [-20,70%; 25,00%] p=0,8535	1,14 [0,50; 2,58] p=0,7628
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6569								
Hochrisiko	51/123 (41,5%)	NA [8,31; NA]	46/132 (34,8%)	NA [8,74; NA]	1,32 [0,80; 2,20] p=0,2779	1,19 [0,87; 1,63] p=0,2777	6,60% [-5,30%; 18,50%] p=0,2764	1,01 [0,68; 1,51] p=0,9507
Standardrisiko	33/69 (47,8%)	8,64 [3,22; NA]	27/70 (38,6%)	NA [2,30; NA]	1,46 [0,74; 2,87] p=0,2724	1,24 [0,84; 1,82] p=0,2734	9,30% [-7,10%; 25,70%] p=0,2687	1,23 [0,74; 2,06] p=0,4210
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,7067								
≤30%	63/133 (47,4%)	17,02 [5,75; NA]	48/121 (39,7%)	NA [3,06; NA]	1,37 [0,83; 2,25] p=0,2176	1,19 [0,90; 1,58] p=0,2201	7,70% [-4,50%; 19,90%] p=0,2148	1,08 [0,74; 1,57] p=0,6944
>30% – <60%	10/31 (32,3%)	NA [4,86; NA]	15/44 (34,1%)	19,38 [2,76; NA]	0,92 [0,35; 2,45] p=0,8692	0,95 [0,49; 1,82] p=0,8687	-1,80% [-23,40%; 19,80%] p=0,8680	0,73 [0,33; 1,65] p=0,4514
≥60%	14/42 (33,3%)	NA [3,61; NA]	13/43 (30,2%)	NA [2,30; NA]	1,15 [0,46; 2,88] p=0,7602	1,10 [0,59; 2,06] p=0,7590	3,10% [-16,70%; 22,90%] p=0,7588	1,01 [0,47; 2,16] p=0,9712

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8922								
<60 ml/min/1,73 m ²	13/27 (48,1%)	6,80 [2,46; NA]	16/43 (37,2%)	NA [2,00; NA]	1,57 [0,59; 4,16] p=0,3692	1,29 [0,75; 2,25] p=0,3596	10,90% [-12,80%; 34,70%] p=0,3666	1,09 [0,52; 2,29] p=0,8189
≥60 ml/min/1,73 m ²	75/181 (41,4%)	NA [8,64; NA]	61/168 (36,3%)	NA [11,27; NA]	1,24 [0,81; 1,91] p=0,3271	1,14 [0,88; 1,49] p=0,3282	5,10% [-5,10%; 15,30%] p=0,3253	1,02 [0,73; 1,44] p=0,8977
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0693								
Normal	80/184 (43,5%)	24,05 [6,87; NA]	59/171 (34,5%)	NA [19,38; NA]	1,46 [0,95; 2,24] p=0,0839	1,26 [0,97; 1,64] p=0,0863	9,00% [-1,10%; 19,10%] p=0,0816	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3656
Beeinträchtigt	8/24 (33,3%)	NA [2,79; NA]	18/40 (45,0%)	2,89 [1,54; NA]	0,61 [0,21; 1,75] p=0,3613	0,74 [0,38; 1,44] p=0,3739	-11,70% [-36,00%; 12,70%] p=0,3479	0,48 [0,20; 1,11] p=0,0862
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5936								
Ja	42/103 (40,8%)	28,58 [5,75; NA]	34/96 (35,4%)	19,38 [2,89; NA]	1,26 [0,71; 2,23] p=0,4379	1,15 [0,81; 1,65] p=0,4385	5,40% [-8,10%; 18,80%] p=0,4356	0,92 [0,58; 1,46] p=0,7246
Nein	46/105 (43,8%)	24,05 [6,60; NA]	43/115 (37,4%)	NA [5,78; NA]	1,30 [0,76; 2,24] p=0,3337	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3330	6,40% [-6,60%; 19,40%] p=0,3321	1,10 [0,73; 1,67] p=0,6474
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4461								
Ja	19/50 (38,0%)	NA [3,58; NA]	16/46 (34,8%)	11,27 [1,68; NA]	1,15 [0,50; 2,64] p=0,7448	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7440	3,20% [-16,00%; 22,50%] p=0,7432	0,80 [0,40; 1,59] p=0,5272
Nein	69/158 (43,7%)	28,58 [6,93; NA]	61/165 (37,0%)	NA [8,74; NA]	1,32 [0,85; 2,06] p=0,2203	1,18 [0,91; 1,54] p=0,2206	6,70% [-4,00%; 17,40%] p=0,2188	1,08 [0,76; 1,52] p=0,6734

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8120								
Ja	12/30 (40,0%)	NA [2,56; NA]	10/33 (30,3%)	11,27 [1,54; NA]	1,53 [0,54; 4,34] p=0,4238	1,32 [0,67; 2,60] p=0,4223	9,70% [-13,80%; 33,20%] p=0,4190	0,98 [0,41; 2,33] p=0,9699
Nein	76/178 (42,7%)	28,58 [8,31; NA]	67/178 (37,6%)	NA [8,74; NA]	1,23 [0,81; 1,89] p=0,3312	1,13 [0,88; 1,46] p=0,3315	5,10% [-5,10%; 15,20%] p=0,3299	1,03 [0,74; 1,43] p=0,8565
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,0468								
Ja	85/203 (41,9%)	NA [8,61; NA]	76/205 (37,1%)	NA [5,78; NA]	1,22 [0,82; 1,82] p=0,3220	1,13 [0,89; 1,44] p=0,3222	4,80% [-4,70%; 14,30%] p=0,3209	0,97 [0,71; 1,33] p=0,8705
Nein	3/5 (60,0%)	0,26 [0,26; 11,07]	1/6 (16,7%)	NA [1,15; NA]	7,50 [0,46; 122,70] p=0,1561	3,60 [0,52; 24,73] p=0,1926	43,30% [-8,90%; 95,60%] p=0,1042	8,32 [0,82; 84,94] p=0,0738
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,1607								
Ja	4/8 (50,0%)	11,07 [0,23; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,54; NA]	9,00 [0,75; 108,31] p=0,0673	5,00 [0,69; 36,37] p=0,1119	40,00% [0,70%; 79,30%] p=0,0462	4,85 [0,54; 43,43] p=0,1584
Nein	84/200 (42,0%)	NA [8,31; NA]	76/201 (37,8%)	NA [5,78; NA]	1,19 [0,80; 1,78] p=0,3923	1,11 [0,87; 1,41] p=0,3923	4,20% [-5,40%; 13,80%] p=0,3913	0,97 [0,71; 1,33] p=0,8720
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,5857								
Ja	19/51 (37,3%)	NA [4,86; NA]	18/54 (33,3%)	11,27 [2,33; NA]	1,19 [0,53; 2,65] p=0,6756	1,12 [0,67; 1,88] p=0,6743	3,90% [-14,40%; 22,20%] p=0,6741	0,84 [0,43; 1,63] p=0,6096
Nein	69/157 (43,9%)	28,58 [6,80; NA]	59/157 (37,6%)	NA [5,78; NA]	1,30 [0,83; 2,04] p=0,2515	1,17 [0,90; 1,53] p=0,2523	6,40% [-4,50%; 17,20%] p=0,2498	1,07 [0,75; 1,52] p=0,7069

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,3672								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [0,23; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,54; NA]	6,00 [0,39; 92,28] p=0,1859	4,00 [0,47; 34,24] p=0,2057	30,00% [-16,80%; 76,80%] p=0,2089	3,01 [0,27; 33,40] p=0,3693
Nein	86/203 (42,4%)	28,58 [8,31; NA]	76/201 (37,8%)	NA [5,78; NA]	1,21 [0,81; 1,80] p=0,3510	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3513	4,60% [-5,00%; 14,10%] p=0,3499	0,99 [0,73; 1,35] p=0,9484
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2633								
Ja	17/48 (35,4%)	NA [4,86; NA]	18/50 (36,0%)	11,27 [2,20; NA]	0,97 [0,43; 2,23] p=0,9522	0,98 [0,58; 1,67] p=0,9520	-0,60% [-19,60%; 18,40%] p=0,9520	0,70 [0,36; 1,39] p=0,3129
Nein	71/160 (44,4%)	24,05 [6,80; NA]	59/161 (36,6%)	NA [8,74; NA]	1,38 [0,88; 2,16] p=0,1591	1,21 [0,93; 1,58] p=0,1602	7,70% [-3,00%; 18,40%] p=0,1571	1,12 [0,79; 1,58] p=0,5326
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8053								
0	46/114 (40,4%)	NA [8,64; NA]	44/121 (36,4%)	NA [8,74; NA]	1,18 [0,70; 2,00] p=0,5306	1,11 [0,80; 1,53] p=0,5299	4,00% [-8,40%; 16,40%] p=0,5296	0,99 [0,65; 1,50] p=0,9606
≥ 1	42/94 (44,7%)	17,02 [3,55; NA]	33/90 (36,7%)	NA [2,66; NA]	1,40 [0,77; 2,52] p=0,2701	1,22 [0,86; 1,73] p=0,2718	8,00% [-6,10%; 22,20%] p=0,2668	1,03 [0,65; 1,62] p=0,9144
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9478								
Männlich	46/116 (39,7%)	NA [8,61; NA]	38/124 (30,6%)	NA [12,16; NA]	1,49 [0,87; 2,53] p=0,1445	1,29 [0,91; 1,83] p=0,1456	9,00% [-3,00%; 21,10%] p=0,1426	1,05 [0,68; 1,63] p=0,8136
Weiblich	42/92 (45,7%)	17,02 [3,58; NA]	39/87 (44,8%)	11,27 [2,76; NA]	1,03 [0,57; 1,86] p=0,9120	1,02 [0,74; 1,41] p=0,9118	0,80% [-13,80%; 15,40%] p=0,9118	0,99 [0,64; 1,53] p=0,9511

Tabelle 4-180 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Insomnie)* – *Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	61/208 (29,3%)	NA [38,64; NA]	48/211 (22,7%)	NA [29,31; NA]	1,42 [0,92; 2,21] p=0,1126	1,30 [0,94; 1,81] p=0,1183	6,80% [-1,60%; 15,20%] p=0,1139	0,91 [0,62; 1,33] p=0,6248
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7674								
Weiß	47/157 (29,9%)	NA [38,64; NA]	37/157 (23,6%)	NA [27,66; NA]	1,39 [0,84; 2,29] p=0,2031	1,27 [0,88; 1,84] p=0,2046	6,40% [-3,40%; 16,10%] p=0,2012	0,87 [0,56; 1,34] p=0,5282
Andere	14/51 (27,5%)	NA [9,13; NA]	11/54 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,60; 3,65] p=0,3968	1,35 [0,68; 2,69] p=0,3973	7,10% [-9,20%; 23,40%] p=0,3943	1,04 [0,47; 2,29] p=0,9267
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2511								
Europa	30/128 (23,4%)	NA [NA; NA]	32/129 (24,8%)	NA [23,00; NA]	0,93 [0,52; 1,64] p=0,7980	0,94 [0,61; 1,46] p=0,7977	-1,40% [-11,80%; 9,10%] p=0,7976	0,72 [0,44; 1,19] p=0,1997
Nordamerika	15/32 (46,9%)	16,62 [8,51; NA]	6/32 (18,8%)	29,31 [24,28; NA]	3,82 [1,24; 11,80] p=0,0174	2,50 [1,11; 5,62] p=0,0266	28,10% [6,20%; 50,10%] p=0,0120	1,48 [0,57; 3,83] p=0,4169
Andere	16/48 (33,3%)	38,64 [11,50; 38,64]	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,80; 5,00] p=0,1370	1,67 [0,84; 3,30] p=0,1431	13,30% [-4,00%; 30,70%] p=0,1318	1,08 [0,48; 2,41] p=0,8537
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0069								
PVd	4/26 (15,4%)	NA [16,62; NA]	10/28 (35,7%)	5,72 [2,23; NA]	0,33 [0,09; 1,22] p=0,0915	0,43 [0,15; 1,21] p=0,1088	-20,30% [-42,90%; 2,20%] p=0,0769	0,23 [0,07; 0,78] p=0,0181
DPd	57/182 (31,3%)	NA [38,64; NA]	38/183 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,08; 2,80] p=0,0218	1,51 [1,06; 2,15] p=0,0235	10,60% [1,60%; 19,50%] p=0,0207	1,10 [0,73; 1,66] p=0,6487

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,2007								
1	22/68 (32,4%)	NA [12,12; NA]	15/68 (22,1%)	NA [29,31; NA]	1,69 [0,79; 3,63] p=0,1790	1,47 [0,83; 2,58] p=0,1829	10,30% [-4,60%; 25,20%] p=0,1745	1,29 [0,67; 2,48] p=0,4496
2 oder 3	39/140 (27,9%)	NA [38,64; NA]	33/143 (23,1%)	NA [24,28; NA]	1,29 [0,75; 2,20] p=0,3568	1,21 [0,81; 1,80] p=0,3572	4,80% [-5,40%; 14,90%] p=0,3555	0,74 [0,47; 1,19] p=0,2184
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,1756								
I	45/136 (33,1%)	38,64 [38,64; NA]	32/132 (24,2%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,91; 2,64] p=0,1103	1,36 [0,93; 2,00] p=0,1131	8,80% [-1,90%; 19,60%] p=0,1074	1,08 [0,69; 1,71] p=0,7260
II	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	11/65 (16,9%)	NA [29,31; NA]	1,36 [0,56; 3,32] p=0,5028	1,28 [0,62; 2,64] p=0,5025	4,70% [-9,10%; 18,60%] p=0,5020	0,69 [0,31; 1,56] p=0,3787
III	3/12 (25,0%)	NA [2,40; NA]	5/14 (35,7%)	2,76 [1,64; NA]	0,60 [0,11; 3,30] p=0,5628	0,70 [0,21; 2,34] p=0,5621	-10,70% [-45,80%; 24,40%] p=0,5494	0,34 [0,08; 1,47] p=0,1481
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,3949								
Ja	16/44 (36,4%)	9,13 [5,58; NA]	12/35 (34,3%)	5,72 [2,23; NA]	1,09 [0,43; 2,77] p=0,8489	1,06 [0,58; 1,94] p=0,8482	2,10% [-19,10%; 23,30%] p=0,8476	0,61 [0,29; 1,31] p=0,2081
Nein	45/164 (27,4%)	NA [38,64; NA]	36/176 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,89; 2,43] p=0,1314	1,34 [0,91; 1,97] p=0,1329	7,00% [-2,10%; 16,00%] p=0,1309	0,93 [0,60; 1,45] p=0,7510
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,9344								
Niedrig	41/126 (32,5%)	NA [23,29; NA]	33/129 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,81; 2,42] p=0,2218	1,27 [0,86; 1,87] p=0,2231	7,00% [-4,20%; 18,10%] p=0,2200	0,94 [0,60; 1,50] p=0,8061
Intermediär	14/52 (26,9%)	38,64 [38,64; NA]	10/52 (19,2%)	NA [27,66; NA]	1,55 [0,61; 3,89] p=0,3542	1,40 [0,69; 2,86] p=0,3561	7,70% [-8,40%; 23,80%] p=0,3499	0,89 [0,39; 2,02] p=0,7717

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	6/30 (20,0%)	NA [8,08; NA]	5/30 (16,7%)	NA [3,68; NA]	1,25 [0,34; 4,64] p=0,7408	1,20 [0,41; 3,51] p=0,7392	3,30% [-16,20%; 22,90%] p=0,7384	0,73 [0,22; 2,44] p=0,6141
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1348								
IgG	35/100 (35,0%)	NA [12,12; NA]	23/98 (23,5%)	NA [27,66; NA]	1,76 [0,94; 3,27] p=0,0754	1,49 [0,95; 2,33] p=0,0792	11,50% [-1,00%; 24,10%] p=0,0720	1,18 [0,69; 1,99] p=0,5456
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,10; 1,89] p=0,2669	0,50 [0,14; 1,76] p=0,2794	-9,80% [-26,40%; 6,80%] p=0,2487	0,42 [0,11; 1,62] p=0,2070
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4360								
Hochrisiko	36/123 (29,3%)	38,64 [38,64; NA]	24/132 (18,2%)	NA [29,31; NA]	1,86 [1,03; 3,35] p=0,0374	1,61 [1,02; 2,54] p=0,0400	11,10% [0,70%; 21,50%] p=0,0365	1,10 [0,65; 1,85] p=0,7263
Standardrisiko	22/69 (31,9%)	NA [16,82; NA]	21/70 (30,0%)	NA [11,30; NA]	1,09 [0,53; 2,24] p=0,8108	1,06 [0,65; 1,75] p=0,8102	1,90% [-13,50%; 17,30%] p=0,8101	0,84 [0,46; 1,52] p=0,5606
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,7252								
$\leq 30\%$	45/133 (33,8%)	NA [18,63; NA]	34/121 (28,1%)	NA [24,28; NA]	1,31 [0,77; 2,23] p=0,3250	1,20 [0,83; 1,75] p=0,3266	5,70% [-5,60%; 17,10%] p=0,3219	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6395
$>30\% - <60\%$	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	NA [27,66; NA]	1,08 [0,33; 3,50] p=0,8985	1,06 [0,41; 2,76] p=0,8977	1,20% [-16,80%; 19,20%] p=0,8983	0,70 [0,24; 2,03] p=0,5075
$\geq 60\%$	9/42 (21,4%)	38,64 [38,64; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,63; 6,80] p=0,2260	1,84 [0,67; 5,04] p=0,2342	9,80% [-5,90%; 25,50%] p=0,2205	1,14 [0,37; 3,50] p=0,8169
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7251								
<60 ml/min/1,73 m ²	9/27 (33,3%)	NA [6,44; NA]	8/43 (18,6%)	NA [11,30; NA]	2,19 [0,72; 6,63] p=0,1649	1,79 [0,79; 4,08] p=0,1643	14,70% [-6,50%; 36,00%] p=0,1743	1,08 [0,41; 2,83] p=0,8744

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	52/181 (28,7%)	NA [38,64; NA]	40/168 (23,8%)	NA [29,31; NA]	1,29 [0,80; 2,08] p=0,2980	1,21 [0,85; 1,72] p=0,2993	4,90% [-4,30%; 14,10%] p=0,2954	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5582
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3854								
Normal	55/184 (29,9%)	NA [38,64; NA]	39/171 (22,8%)	NA [29,31; NA]	1,44 [0,90; 2,32] p=0,1312	1,31 [0,92; 1,87] p=0,1337	7,10% [-2,00%; 16,20%] p=0,1282	0,97 [0,64; 1,46] p=0,8756
Beeinträchtigt	6/24 (25,0%)	NA [6,37; NA]	9/40 (22,5%)	NA [5,62; NA]	1,15 [0,35; 3,76] p=0,8206	1,11 [0,45; 2,73] p=0,8186	2,50% [-19,10%; 24,10%] p=0,8207	0,66 [0,23; 1,87] p=0,4324
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,3795								
Ja	27/103 (26,2%)	NA [38,64; NA]	20/96 (20,8%)	NA [23,00; NA]	1,35 [0,70; 2,61] p=0,3731	1,26 [0,76; 2,09] p=0,3745	5,40% [-6,40%; 17,10%] p=0,3696	0,75 [0,42; 1,35] p=0,3394
Nein	34/105 (32,4%)	NA [18,63; NA]	28/115 (24,3%)	NA [29,31; NA]	1,49 [0,82; 2,69] p=0,1869	1,33 [0,87; 2,03] p=0,1880	8,00% [-3,90%; 19,90%] p=0,1858	1,06 [0,64; 1,75] p=0,8238
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0590								
Ja	11/50 (22,0%)	38,64 [16,62; 38,64]	11/46 (23,9%)	NA [2,89; NA]	0,90 [0,35; 2,33] p=0,8246	0,92 [0,44; 1,92] p=0,8237	-1,90% [-18,80%; 14,90%] p=0,8239	0,41 [0,17; 1,00] p=0,0490
Nein	50/158 (31,6%)	NA [NA; NA]	37/165 (22,4%)	NA [29,31; NA]	1,60 [0,97; 2,63] p=0,0622	1,41 [0,98; 2,03] p=0,0642	9,20% [-0,40%; 18,90%] p=0,0610	1,07 [0,70; 1,65] p=0,7392
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1722								
Ja	7/30 (23,3%)	38,64 [11,50; 38,64]	7/33 (21,2%)	NA [2,23; NA]	1,13 [0,34; 3,71] p=0,8410	1,10 [0,44; 2,77] p=0,8397	2,10% [-18,50%; 22,70%] p=0,8399	0,48 [0,15; 1,47] p=0,1976

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	54/178 (30,3%)	NA [NA; NA]	41/178 (23,0%)	NA [29,31; NA]	1,46 [0,91; 2,34] p=0,1198	1,32 [0,93; 1,87] p=0,1217	7,30% [-1,90%; 16,50%] p=0,1180	1,00 [0,67; 1,50] p=1,0000
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9829								
Ja	59/203 (29,1%)	NA [38,64; NA]	48/205 (23,4%)	NA [29,31; NA]	1,34 [0,86; 2,09] p=0,1951	1,24 [0,89; 1,72] p=0,1963	5,60% [-2,90%; 14,20%] p=0,1938	0,87 [0,59; 1,28] p=0,4817
Nein	2/5 (40,0%)	16,62 [2,20; 16,62]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,5762								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [11,30; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,23; NA]	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	2,50 [0,27; 22,86] p=0,4171	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049	1,82 [0,17; 20,20] p=0,6247
Nein	59/200 (29,5%)	NA [38,64; NA]	47/201 (23,4%)	NA [29,31; NA]	1,37 [0,88; 2,14] p=0,1654	1,26 [0,91; 1,75] p=0,1668	6,10% [-2,50%; 14,70%] p=0,1639	0,89 [0,61; 1,31] p=0,5592
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1819								
Ja	11/51 (21,6%)	38,64 [38,64; NA]	11/54 (20,4%)	NA [5,72; NA]	1,07 [0,42; 2,75] p=0,8807	1,06 [0,50; 2,23] p=0,8801	1,20% [-14,40%; 16,80%] p=0,8802	0,52 [0,22; 1,26] p=0,1497
Nein	50/157 (31,8%)	NA [NA; NA]	37/157 (23,6%)	NA [29,31; NA]	1,52 [0,92; 2,50] p=0,1017	1,35 [0,94; 1,94] p=0,1039	8,30% [-1,60%; 18,10%] p=0,0997	1,04 [0,68; 1,59] p=0,8546
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,8008								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [11,30; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,23; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,37 [0,09; 21,95] p=0,8243

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	60/203 (29,6%)	NA [38,64; NA]	47/201 (23,4%)	NA [29,31; NA]	1,38 [0,88; 2,14] p=0,1602	1,26 [0,91; 1,75] p=0,1618	6,20% [-2,40%; 14,80%] p=0,1585	0,89 [0,61; 1,31] p=0,5652
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1054								
Ja	10/48 (20,8%)	38,64 [38,64; NA]	11/50 (22,0%)	NA [5,72; NA]	0,93 [0,35; 2,45] p=0,8887	0,95 [0,44; 2,02] p=0,8881	-1,20% [-17,40%; 15,10%] p=0,8880	0,47 [0,19; 1,17] p=0,1033
Nein	51/160 (31,9%)	NA [NA; NA]	37/161 (23,0%)	NA [29,31; NA]	1,57 [0,96; 2,57] p=0,0745	1,39 [0,96; 1,99] p=0,0768	8,90% [-0,80%; 18,60%] p=0,0727	1,06 [0,69; 1,62] p=0,7866
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8743								
0	34/114 (29,8%)	NA [38,64; NA]	27/121 (22,3%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,82; 2,66] p=0,1903	1,34 [0,86; 2,07] p=0,1918	7,50% [-3,70%; 18,70%] p=0,1889	0,92 [0,55; 1,53] p=0,7445
≥ 1	27/94 (28,7%)	NA [11,50; NA]	21/90 (23,3%)	NA [23,00; NA]	1,32 [0,68; 2,57] p=0,4065	1,23 [0,75; 2,01] p=0,4073	5,40% [-7,30%; 18,00%] p=0,4036	0,89 [0,50; 1,58] p=0,6880
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8084								
Männlich	34/116 (29,3%)	NA [38,64; NA]	26/124 (21,0%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,87; 2,82] p=0,1366	1,40 [0,90; 2,18] p=0,1387	8,30% [-2,60%; 19,30%] p=0,1354	0,87 [0,52; 1,46] p=0,5983
Weiblich	27/92 (29,3%)	NA [18,63; NA]	22/87 (25,3%)	NA [27,66; NA]	1,23 [0,64; 2,37] p=0,5437	1,16 [0,72; 1,88] p=0,5436	4,10% [-9,00%; 17,10%] p=0,5416	0,96 [0,54; 1,68] p=0,8746

Tabelle 4-181 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Insomnie) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	78/208 (37,5%)	38,90 [22,44; NA]	87/211 (41,2%)	11,27 [5,88; NA]	0,86 [0,58; 1,28] p=0,4631	0,91 [0,72; 1,16] p=0,4619	-3,50% [-13,00%; 5,90%] p=0,4623	0,66 [0,48; 0,91] p=0,0108
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9387								
Weiß	59/157 (37,6%)	31,41 [22,44; NA]	66/157 (42,0%)	11,27 [5,75; NA]	0,83 [0,53; 1,30] p=0,4204	0,89 [0,68; 1,17] p=0,4204	-4,50% [-15,30%; 6,40%] p=0,4192	0,68 [0,47; 0,97] p=0,0316
Andere	19/51 (37,3%)	38,90 [10,19; 38,90]	21/54 (38,9%)	11,43 [3,02; NA]	0,93 [0,42; 2,05] p=0,8638	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8633	-1,60% [-20,20%; 16,90%] p=0,8631	0,67 [0,35; 1,26] p=0,2140
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7988								
Europa	47/128 (36,7%)	NA [10,19; NA]	53/129 (41,1%)	11,27 [5,78; NA]	0,83 [0,50; 1,38] p=0,4737	0,89 [0,66; 1,22] p=0,4736	-4,40% [-16,30%; 7,50%] p=0,4723	0,74 [0,50; 1,11] p=0,1439
Nordamerika	10/32 (31,3%)	NA [8,90; NA]	12/32 (37,5%)	11,86 [1,31; NA]	0,76 [0,27; 2,13] p=0,6015	0,83 [0,42; 1,65] p=0,5999	-6,30% [-29,50%; 17,00%] p=0,5978	0,54 [0,23; 1,26] p=0,1556
Andere	21/48 (43,8%)	31,41 [12,12; 38,90]	22/50 (44,0%)	11,20 [2,50; NA]	0,99 [0,45; 2,20] p=0,9802	0,99 [0,64; 1,56] p=0,9801	-0,30% [-19,90%; 19,40%] p=0,9801	0,62 [0,33; 1,14] p=0,1236
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,5003								
PVd	11/26 (42,3%)	9,10 [2,76; NA]	10/28 (35,7%)	NA [1,58; NA]	1,32 [0,44; 3,95] p=0,6227	1,19 [0,61; 2,31] p=0,6200	6,60% [-19,40%; 32,60%] p=0,6191	0,93 [0,39; 2,27] p=0,8800
DPd	67/182 (36,8%)	38,90 [22,83; NA]	77/183 (42,1%)	11,27 [5,88; NA]	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3043	0,88 [0,68; 1,13] p=0,3047	-5,30% [-15,30%; 4,70%] p=0,3029	0,64 [0,46; 0,90] p=0,0090

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,6517								
1	24/68 (35,3%)	NA [11,17; NA]	30/68 (44,1%)	11,27 [3,02; NA]	0,69 [0,35; 1,38] p=0,2948	0,80 [0,53; 1,22] p=0,2960	-8,80% [-25,20%; 7,60%] p=0,2910	0,61 [0,36; 1,05] p=0,0759
2 oder 3	54/140 (38,6%)	31,41 [16,69; NA]	57/143 (39,9%)	11,43 [5,75; NA]	0,95 [0,59; 1,53] p=0,8246	0,97 [0,72; 1,29] p=0,8244	-1,30% [-12,70%; 10,10%] p=0,8243	0,70 [0,48; 1,03] p=0,0718
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,1280								
I	48/136 (35,3%)	NA [22,83; NA]	63/132 (47,7%)	9,43 [5,65; NA]	0,60 [0,37; 0,97] p=0,0392	0,74 [0,55; 0,99] p=0,0409	-12,40% [-24,10%; -0,70%] p=0,0374	0,56 [0,38; 0,82] p=0,0028
II	26/60 (43,3%)	23,00 [6,41; 38,90]	19/65 (29,2%)	12,65 [3,84; NA]	1,85 [0,88; 3,88] p=0,1021	1,48 [0,92; 2,39] p=0,1052	14,10% [-2,60%; 30,80%] p=0,0982	1,06 [0,58; 1,94] p=0,8567
III	4/12 (33,3%)	NA [0,23; NA]	5/14 (35,7%)	5,88 [1,08; NA]	0,90 [0,18; 4,56] p=0,9007	0,93 [0,32; 2,71] p=0,8990	-2,40% [-39,00%; 34,20%] p=0,8986	0,76 [0,20; 2,85] p=0,6844
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,6988								
Ja	16/44 (36,4%)	38,90 [6,41; 38,90]	12/35 (34,3%)	8,51 [2,69; NA]	1,09 [0,43; 2,77] p=0,8489	1,06 [0,58; 1,94] p=0,8482	2,10% [-19,10%; 23,30%] p=0,8476	0,75 [0,34; 1,63] p=0,4654
Nein	62/164 (37,8%)	NA [22,44; NA]	75/176 (42,6%)	11,43 [5,78; NA]	0,82 [0,53; 1,26] p=0,3671	0,89 [0,68; 1,15] p=0,3679	-4,80% [-15,20%; 5,60%] p=0,3654	0,66 [0,47; 0,93] p=0,0165
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,1953								
Niedrig	52/126 (41,3%)	31,41 [12,12; NA]	54/129 (41,9%)	11,86 [5,78; NA]	0,98 [0,59; 1,61] p=0,9239	0,99 [0,74; 1,32] p=0,9238	-0,60% [-12,70%; 11,50%] p=0,9238	0,74 [0,50; 1,09] p=0,1236
Intermediär	13/52 (25,0%)	NA [23,00; NA]	22/52 (42,3%)	11,20 [5,65; NA]	0,46 [0,20; 1,05] p=0,0631	0,59 [0,34; 1,04] p=0,0693	-17,30% [-35,20%; 0,50%] p=0,0575	0,41 [0,21; 0,83] p=0,0126

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	13/30 (43,3%)	6,04 [2,23; NA]	11/30 (36,7%)	9,63 [1,87; NA]	1,32 [0,47; 3,72] p=0,6012	1,18 [0,63; 2,20] p=0,5994	6,70% [-18,10%; 31,40%] p=0,5973	0,96 [0,42; 2,19] p=0,9261
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9302								
IgG	35/100 (35,0%)	38,90 [22,83; 38,90]	38/98 (38,8%)	NA [5,65; NA]	0,85 [0,48; 1,51] p=0,5829	0,90 [0,63; 1,30] p=0,5823	-3,80% [-17,20%; 9,70%] p=0,5817	0,71 [0,44; 1,13] p=0,1492
Nicht-IgG	10/31 (32,3%)	NA [3,42; NA]	14/36 (38,9%)	11,20 [2,07; NA]	0,75 [0,27; 2,05] p=0,5754	0,83 [0,43; 1,60] p=0,5754	-6,60% [-29,50%; 16,30%] p=0,5703	0,79 [0,35; 1,78] p=0,5657
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3302								
Hochrisiko	47/123 (38,2%)	31,41 [17,45; NA]	59/132 (44,7%)	5,98 [3,12; NA]	0,77 [0,46; 1,26] p=0,2946	0,85 [0,64; 1,15] p=0,2962	-6,50% [-18,60%; 5,60%] p=0,2922	0,63 [0,42; 0,93] p=0,0188
Standardrisiko	26/69 (37,7%)	NA [11,07; NA]	26/70 (37,1%)	18,86 [10,81; NA]	1,02 [0,52; 2,03] p=0,9479	1,01 [0,66; 1,56] p=0,9477	0,50% [-15,60%; 16,60%] p=0,9477	0,82 [0,48; 1,42] p=0,4854
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,1667								
$\leq 30\%$	56/133 (42,1%)	31,41 [12,12; NA]	52/121 (43,0%)	11,86 [5,78; NA]	0,96 [0,59; 1,59] p=0,8888	0,98 [0,74; 1,30] p=0,8886	-0,90% [-13,00%; 11,30%] p=0,8886	0,76 [0,52; 1,11] p=0,1518
>30% – <60%	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	18/44 (40,9%)	11,20 [1,54; NA]	0,35 [0,12; 1,01] p=0,0503	0,47 [0,21; 1,05] p=0,0672	-21,60% [-41,70%; -1,40%] p=0,0357	0,33 [0,13; 0,84] p=0,0201
$\geq 60\%$	15/42 (35,7%)	NA [4,27; NA]	16/43 (37,2%)	9,63 [5,75; NA]	0,94 [0,39; 2,27] p=0,8868	0,96 [0,55; 1,68] p=0,8862	-1,50% [-22,00%; 19,00%] p=0,8861	0,68 [0,33; 1,40] p=0,2948
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9249								
<60 ml/min/1,73 m ²	9/27 (33,3%)	31,41 [4,27; NA]	15/43 (34,9%)	9,63 [3,84; NA]	0,93 [0,34; 2,58] p=0,8949	0,96 [0,49; 1,87] p=0,8945	-1,60% [-24,30%; 21,20%] p=0,8939	0,70 [0,31; 1,63] p=0,4119

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	69/181 (38,1%)	38,90 [16,69; NA]	72/168 (42,9%)	11,43 [5,75; NA]	0,82 [0,54; 1,26] p=0,3684	0,89 [0,69; 1,15] p=0,3678	-4,70% [-15,00%; 5,60%] p=0,3674	0,67 [0,48; 0,93] p=0,0174
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0539								
Normal	65/184 (35,3%)	38,90 [28,06; NA]	73/171 (42,7%)	11,20 [5,78; NA]	0,73 [0,48; 1,13] p=0,1555	0,83 [0,64; 1,07] p=0,1558	-7,40% [-17,50%; 2,80%] p=0,1543	0,60 [0,43; 0,85] p=0,0035
Beeinträchtigt	13/24 (54,2%)	8,57 [2,60; NA]	14/40 (35,0%)	NA [2,50; NA]	2,19 [0,78; 6,17] p=0,1359	1,55 [0,88; 2,71] p=0,1265	19,20% [-5,60%; 44,00%] p=0,1301	1,36 [0,64; 2,90] p=0,4306
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,2154								
Ja	39/103 (37,9%)	31,41 [12,12; NA]	32/96 (33,3%)	18,86 [5,88; NA]	1,22 [0,68; 2,18] p=0,5060	1,14 [0,78; 1,65] p=0,5063	4,50% [-8,80%; 17,80%] p=0,5041	0,81 [0,50; 1,30] p=0,3855
Nein	39/105 (37,1%)	NA [16,69; NA]	55/115 (47,8%)	9,63 [3,02; NA]	0,65 [0,38; 1,10] p=0,1104	0,78 [0,57; 1,06] p=0,1141	-10,70% [-23,70%; 2,30%] p=0,1070	0,59 [0,39; 0,89] p=0,0128
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9995								
Ja	18/50 (36,0%)	28,06 [4,27; 38,90]	16/46 (34,8%)	NA [1,68; NA]	1,05 [0,46; 2,44] p=0,9014	1,03 [0,60; 1,78] p=0,9009	1,20% [-17,90%; 20,40%] p=0,9008	0,71 [0,35; 1,44] p=0,3442
Nein	60/158 (38,0%)	NA [22,44; NA]	71/165 (43,0%)	11,43 [5,98; NA]	0,81 [0,52; 1,26] p=0,3557	0,88 [0,68; 1,15] p=0,3563	-5,10% [-15,70%; 5,60%] p=0,3541	0,67 [0,47; 0,94] p=0,0213
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7440								
Ja	11/30 (36,7%)	28,06 [4,27; 38,90]	10/33 (30,3%)	NA [1,18; NA]	1,33 [0,47; 3,81] p=0,5955	1,21 [0,60; 2,44] p=0,5931	6,40% [-16,90%; 29,70%] p=0,5925	0,85 [0,34; 2,08] p=0,7157
Nein	67/178 (37,6%)	NA [22,44; NA]	77/178 (43,3%)	11,27 [5,88; NA]	0,79 [0,52; 1,21] p=0,2809	0,87 [0,68; 1,12] p=0,2814	-5,60% [-15,80%; 4,60%] p=0,2794	0,66 [0,47; 0,92] p=0,0135

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,1037								
Ja	75/203 (36,9%)	38,90 [22,83; NA]	85/205 (41,5%)	11,27 [5,88; NA]	0,83 [0,56; 1,23] p=0,3506	0,89 [0,70; 1,14] p=0,3509	-4,50% [-14,00%; 4,90%] p=0,3495	0,66 [0,48; 0,90] p=0,0087
Nein	3/5 (60,0%)	3,35 [1,71; 4,27]	2/6 (33,3%)	NA [1,58; NA]	3,00 [0,26; 35,33] p=0,3991	1,80 [0,47; 6,87] p=0,3895	26,70% [-30,50%; 83,80%] p=0,3605	1,70 [0,27; 10,55] p=0,5680
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9735								
Ja	3/8 (37,5%)	NA [1,71; NA]	4/10 (40,0%)	5,88 [1,05; NA]	0,90 [0,13; 6,08] p=0,9163	0,94 [0,29; 3,03] p=0,9141	-2,50% [-47,70%; 42,70%] p=0,9138	0,71 [0,16; 3,20] p=0,6545
Nein	75/200 (37,5%)	38,90 [22,83; NA]	83/201 (41,3%)	11,43 [5,98; NA]	0,85 [0,57; 1,27] p=0,4375	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4375	-3,80% [-13,40%; 5,80%] p=0,4366	0,67 [0,49; 0,93] p=0,0146
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,5485								
Ja	18/51 (35,3%)	38,90 [6,44; NA]	21/54 (38,9%)	5,98 [1,97; NA]	0,86 [0,39; 1,90] p=0,7045	0,91 [0,55; 1,50] p=0,7037	-3,60% [-22,10%; 14,90%] p=0,7028	0,59 [0,30; 1,14] p=0,1171
Nein	60/157 (38,2%)	NA [22,44; NA]	66/157 (42,0%)	11,70 [5,88; NA]	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4904	0,91 [0,69; 1,19] p=0,4902	-3,80% [-14,70%; 7,00%] p=0,4894	0,70 [0,50; 1,00] p=0,0520
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,4371								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [2,50; NA]	4/10 (40,0%)	5,88 [1,05; NA]	0,38 [0,03; 4,71] p=0,4543	0,50 [0,07; 3,38] p=0,4770	-20,00% [-66,40%; 26,40%] p=0,3980	0,33 [0,04; 2,99] p=0,3259
Nein	77/203 (37,9%)	38,90 [22,44; NA]	83/201 (41,3%)	11,43 [5,98; NA]	0,87 [0,58; 1,29] p=0,4901	0,92 [0,72; 1,17] p=0,4899	-3,40% [-12,90%; 6,20%] p=0,4894	0,69 [0,50; 0,94] p=0,0194

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,4279								
Ja	16/48 (33,3%)	38,90 [9,10; NA]	19/50 (38,0%)	5,98 [1,68; NA]	0,82 [0,36; 1,87] p=0,6316	0,88 [0,51; 1,50] p=0,6307	-4,70% [-23,60%; 14,30%] p=0,6292	0,56 [0,27; 1,13] p=0,1046
Nein	62/160 (38,8%)	NA [17,45; NA]	68/161 (42,2%)	11,43 [5,88; NA]	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5253	0,92 [0,70; 1,20] p=0,5251	-3,50% [-14,20%; 7,20%] p=0,5244	0,71 [0,50; 1,01] p=0,0561
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7727								
0	46/114 (40,4%)	NA [11,17; NA]	55/121 (45,5%)	9,63 [5,65; 12,65]	0,81 [0,48; 1,36] p=0,4306	0,89 [0,66; 1,19] p=0,4311	-5,10% [-17,70%; 7,50%] p=0,4288	0,66 [0,44; 0,97] p=0,0366
≥ 1	32/94 (34,0%)	38,90 [17,45; NA]	32/90 (35,6%)	NA [5,88; NA]	0,94 [0,51; 1,72] p=0,8299	0,96 [0,65; 1,42] p=0,8294	-1,50% [-15,30%; 12,30%] p=0,8295	0,72 [0,44; 1,20] p=0,2088
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6668								
Männlich	45/116 (38,8%)	38,90 [17,45; NA]	51/124 (41,1%)	11,27 [5,88; NA]	0,91 [0,54; 1,52] p=0,7126	0,94 [0,69; 1,29] p=0,7123	-2,30% [-14,70%; 10,10%] p=0,7119	0,64 [0,42; 0,97] p=0,0339
Weiblich	33/92 (35,9%)	31,41 [11,17; NA]	36/87 (41,4%)	11,43 [5,65; NA]	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4503	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4496	-5,50% [-19,80%; 8,70%] p=0,4487	0,73 [0,46; 1,18] p=0,2045

Tabelle 4-182 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Insomnie) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	36/208 (17,3%)	NA [NA; NA]	37/211 (17,5%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,60; 1,62] p=0,9424	0,98 [0,65; 1,50] p=0,9425	-0,30% [-7,60%; 7,10%] p=0,9427	0,69 [0,43; 1,10] p=0,1209
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7195								
Weiß	28/157 (17,8%)	NA [NA; NA]	29/157 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,54; 1,70] p=0,8838	0,97 [0,60; 1,54] p=0,8836	-0,60% [-9,20%; 7,90%] p=0,8836	0,66 [0,39; 1,11] p=0,1205
Andere	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,37; 3,10] p=0,9016	1,06 [0,43; 2,61] p=0,9012	0,90% [-12,90%; 14,60%] p=0,9012	0,80 [0,30; 2,14] p=0,6524
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3341								
Europa	26/128 (20,3%)	NA [NA; NA]	23/129 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,63; 2,19] p=0,6131	1,14 [0,69; 1,89] p=0,6128	2,50% [-7,10%; 12,10%] p=0,6123	0,85 [0,48; 1,49] p=0,5669
Nordamerika	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,28; 6,73] p=0,6911	1,33 [0,32; 5,49] p=0,6902	3,10% [-12,10%; 18,40%] p=0,6884	0,86 [0,19; 3,85] p=0,8434
Andere	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	11/50 (22,0%)	NA [8,64; NA]	0,51 [0,17; 1,50] p=0,2167	0,57 [0,23; 1,42] p=0,2246	-9,50% [-24,30%; 5,30%] p=0,2087	0,38 [0,14; 1,03] p=0,0570
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,7487								
PVd	4/26 (15,4%)	NA [28,32; NA]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,30; 7,53] p=0,6130	1,44 [0,35; 5,81] p=0,6121	4,70% [-13,30%; 22,70%] p=0,6108	0,82 [0,16; 4,10] p=0,8076
DPd	32/182 (17,6%)	NA [NA; NA]	34/183 (18,6%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,55; 1,59] p=0,8049	0,95 [0,61; 1,47] p=0,8046	-1,00% [-8,90%; 6,90%] p=0,8046	0,68 [0,42; 1,10] p=0,1146

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,0557								
1	10/68 (14,7%)	NA [NA; NA]	19/68 (27,9%)	NA [16,82; NA]	0,45 [0,19; 1,04] p=0,0605	0,53 [0,27; 1,05] p=0,0675	-13,20% [-26,80%; 0,40%] p=0,0562	0,39 [0,18; 0,83] p=0,0155
2 oder 3	26/140 (18,6%)	NA [NA; NA]	18/143 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,82; 3,04] p=0,1656	1,48 [0,85; 2,57] p=0,1688	6,00% [-2,40%; 14,40%] p=0,1641	1,00 [0,55; 1,84] p=0,9866
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6116								
I	22/136 (16,2%)	NA [NA; NA]	27/132 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,40; 1,40] p=0,3659	0,79 [0,47; 1,32] p=0,3667	-4,30% [-13,50%; 5,00%] p=0,3649	0,61 [0,34; 1,07] p=0,0825
II	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	9/65 (13,8%)	NA [18,23; NA]	1,56 [0,60; 4,01] p=0,3598	1,44 [0,66; 3,18] p=0,3615	6,20% [-7,00%; 19,30%] p=0,3590	0,85 [0,35; 2,04] p=0,7109
III	2/12 (16,7%)	NA [2,56; NA]	1/14 (7,1%)	NA [2,10; NA]	2,60 [0,20; 32,90] p=0,4575	2,33 [0,24; 22,66] p=0,4651	9,50% [-15,50%; 34,60%] p=0,4558	1,69 [0,15; 18,76] p=0,6700
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,3208								
Ja	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	7/35 (20,0%)	17,22 [6,04; NA]	0,63 [0,19; 2,09] p=0,4515	0,68 [0,25; 1,85] p=0,4510	-6,40% [-23,00%; 10,30%] p=0,4548	0,41 [0,13; 1,23] p=0,1097
Nein	30/164 (18,3%)	NA [NA; NA]	30/176 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,62; 1,90] p=0,7634	1,07 [0,68; 1,70] p=0,7631	1,20% [-6,90%; 9,40%] p=0,7633	0,76 [0,46; 1,27] p=0,2957
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0739								
Niedrig	22/126 (17,5%)	NA [NA; NA]	26/129 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,45; 1,57] p=0,5828	0,87 [0,52; 1,45] p=0,5827	-2,70% [-12,30%; 6,90%] p=0,5816	0,63 [0,36; 1,12] p=0,1176
Intermediär	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2%)	NA [16,72; NA]	0,55 [0,18; 1,64] p=0,2793	0,60 [0,23; 1,53] p=0,2849	-7,70% [-21,50%; 6,10%] p=0,2742	0,38 [0,14; 1,06] p=0,0639

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hoch	8/30 (26,7%)	NA [3,52; NA]	1/30 (3,3%)	NA [6,57; NA]	10,54 [1,23; 90,66] p=0,0121	8,00 [1,06; 60,09] p=0,0432	23,30% [6,30%; 40,40%] p=0,0074	5,64 [0,70; 45,34] p=0,1040
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7399								
IgG	15/100 (15,0%)	NA [NA; NA]	15/98 (15,3%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,45; 2,12] p=0,9522	0,98 [0,51; 1,90] p=0,9521	-0,30% [-10,30%; 9,70%] p=0,9521	0,77 [0,38; 1,58] p=0,4808
Nicht-IgG	6/31 (19,4%)	NA [28,32; NA]	7/36 (19,4%)	NA [12,45; NA]	0,99 [0,29; 3,35] p=0,9927	0,99 [0,37; 2,65] p=0,9926	-0,10% [-19,10%; 18,90%] p=0,9926	0,84 [0,28; 2,52] p=0,7550
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5925								
Hochrisiko	23/123 (18,7%)	NA [NA; NA]	27/132 (20,5%)	NA [17,22; NA]	0,89 [0,48; 1,66] p=0,7248	0,91 [0,56; 1,51] p=0,7245	-1,80% [-11,50%; 8,00%] p=0,7239	0,62 [0,35; 1,08] p=0,0933
Standardrisiko	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	10/70 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,39; 2,62] p=0,9724	1,01 [0,45; 2,28] p=0,9723	0,20% [-11,50%; 11,90%] p=0,9723	0,76 [0,32; 1,83] p=0,5399
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5056								
≤30%	24/133 (18,0%)	NA [NA; NA]	22/121 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,52; 1,88] p=0,9775	0,99 [0,59; 1,68] p=0,9775	-0,10% [-9,60%; 9,30%] p=0,9775	0,74 [0,41; 1,32] p=0,3032
>30% – <60%	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7%)	NA [7,62; NA]	0,65 [0,20; 2,15] p=0,4847	0,71 [0,27; 1,87] p=0,4884	-6,60% [-24,50%; 11,30%] p=0,4704	0,42 [0,14; 1,25] p=0,1205
≥60%	7/42 (16,7%)	NA [NA; NA]	4/43 (9,3%)	NA [12,45; NA]	1,95 [0,53; 7,23] p=0,3147	1,79 [0,57; 5,67] p=0,3213	7,40% [-6,90%; 21,60%] p=0,3103	1,26 [0,37; 4,33] p=0,7138
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3292								
<60 ml/min/1,73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [23,06; NA]	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	2,32 [0,48; 11,29] p=0,2908	2,12 [0,52; 8,76] p=0,2978	7,80% [-7,60%; 23,30%] p=0,3189	1,17 [0,26; 5,23] p=0,8405

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	32/181 (17,7%)	NA [NA; NA]	34/168 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,49; 1,45] p=0,5425	0,87 [0,57; 1,35] p=0,5422	-2,60% [-10,80%; 5,70%] p=0,5425	0,64 [0,40; 1,04] p=0,0733
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0090								
Normal	29/184 (15,8%)	NA [NA; NA]	36/171 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,41; 1,21] p=0,1983	0,75 [0,48; 1,17] p=0,1998	-5,30% [-13,40%; 2,80%] p=0,1985	0,52 [0,32; 0,86] p=0,0101
Beeinträchtigt	7/24 (29,2%)	NA [3,52; NA]	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]	16,06 [1,83; 140,84] p=0,0019	11,67 [1,53; 89,12] p=0,0179	26,70% [7,80%; 45,50%] p=0,0055	8,69 [1,07; 70,72] p=0,0434
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0420								
Ja	19/103 (18,4%)	NA [NA; NA]	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,94; 5,11] p=0,0666	1,97 [0,94; 4,13] p=0,0741	9,10% [-0,40%; 18,60%] p=0,0611	1,36 [0,61; 3,01] p=0,4547
Nein	17/105 (16,2%)	NA [NA; NA]	28/115 (24,3%)	NA [18,23; NA]	0,60 [0,31; 1,18] p=0,1350	0,67 [0,39; 1,14] p=0,1397	-8,20% [-18,70%; 2,40%] p=0,1294	0,48 [0,26; 0,88] p=0,0171
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4449								
Ja	7/50 (14,0%)	NA [28,32; NA]	7/46 (15,2%)	NA [6,24; NA]	0,91 [0,29; 2,82] p=0,8666	0,92 [0,35; 2,42] p=0,8659	-1,20% [-15,40%; 12,90%] p=0,8661	0,48 [0,16; 1,44] p=0,1876
Nein	29/158 (18,4%)	NA [NA; NA]	30/165 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,57; 1,78] p=0,9680	1,01 [0,64; 1,60] p=0,9680	0,20% [-8,30%; 8,60%] p=0,9680	0,74 [0,45; 1,24] p=0,2549
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8224								
Ja	5/30 (16,7%)	NA [24,11; NA]	5/33 (15,2%)	NA [6,24; NA]	1,12 [0,29; 4,33] p=0,8705	1,10 [0,35; 3,43] p=0,8695	1,50% [-16,60%; 19,60%] p=0,8697	0,67 [0,19; 2,40] p=0,5362

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	31/178 (17,4%)	NA [NA; NA]	32/178 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,56; 1,66] p=0,8897	0,97 [0,62; 1,52] p=0,8896	-0,60% [-8,50%; 7,40%] p=0,8895	0,70 [0,42; 1,15] p=0,1559
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9865								
Ja	36/203 (17,7%)	NA [NA; NA]	36/205 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,61; 1,68] p=0,9635	1,01 [0,66; 1,54] p=0,9634	0,20% [-7,20%; 7,60%] p=0,9634	0,71 [0,45; 1,14] p=0,1574
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [6,24; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-46,50%; 13,20%] p=0,2733	NA [NA; NA] p=0,9990
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9813								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [5,65; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9984
Nein	36/200 (18,0%)	NA [NA; NA]	36/201 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,60; 1,68] p=0,9814	1,00 [0,66; 1,53] p=0,9814	0,10% [-7,40%; 7,60%] p=0,9814	0,71 [0,45; 1,13] p=0,1455
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,0506								
Ja	6/51 (11,8%)	NA [28,32; NA]	11/54 (20,4%)	NA [6,24; NA]	0,52 [0,18; 1,53] p=0,2338	0,58 [0,23; 1,45] p=0,2412	-8,60% [-22,50%; 5,30%] p=0,2254	0,27 [0,09; 0,77] p=0,0146
Nein	30/157 (19,1%)	NA [NA; NA]	26/157 (16,6%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,67; 2,12] p=0,5560	1,15 [0,72; 1,86] p=0,5559	2,50% [-5,90%; 11,00%] p=0,5552	0,88 [0,52; 1,50] p=0,6454
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9842								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [5,65; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9985

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	36/203 (17,7%)	NA [NA; NA]	36/201 (17,9%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,59; 1,65] p=0,9631	0,99 [0,65; 1,50] p=0,9630	-0,20% [-7,60%; 7,30%] p=0,9630	0,70 [0,44; 1,11] p=0,1325
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,0863								
Ja	6/48 (12,5%)	NA [28,32; NA]	10/50 (20,0%)	NA [18,23; NA]	0,57 [0,19; 1,72] p=0,3178	0,63 [0,25; 1,59] p=0,3226	-7,50% [-22,00%; 7,00%] p=0,3109	0,30 [0,10; 0,89] p=0,0295
Nein	30/160 (18,8%)	NA [NA; NA]	27/161 (16,8%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,65; 2,03] p=0,6431	1,12 [0,70; 1,79] p=0,6428	2,00% [-6,40%; 10,30%] p=0,6425	0,85 [0,50; 1,43] p=0,5314
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6207								
0	18/114 (15,8%)	NA [NA; NA]	22/121 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,43; 1,67] p=0,6265	0,87 [0,49; 1,53] p=0,6264	-2,40% [-12,00%; 7,20%] p=0,6250	0,62 [0,33; 1,15] p=0,1310
≥1	18/94 (19,1%)	NA [NA; NA]	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,56; 2,52] p=0,6617	1,15 [0,62; 2,14] p=0,6614	2,50% [-8,60%; 13,60%] p=0,6603	0,80 [0,40; 1,59] p=0,5174
Insomnie - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8926								
Männlich	22/116 (19,0%)	NA [NA; NA]	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,59; 2,22] p=0,6826	1,12 [0,65; 1,93] p=0,6821	2,00% [-7,70%; 11,70%] p=0,6823	0,72 [0,39; 1,31] p=0,2802
Weiblich	14/92 (15,2%)	NA [NA; NA]	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,36; 1,75] p=0,5710	0,83 [0,43; 1,59] p=0,5707	-3,20% [-14,10%; 7,80%] p=0,5704	0,67 [0,32; 1,37] p=0,2692

AppetitlosigkeitTabelle 4-183 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Appetitlosigkeit) – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	41/208 (19,7%)	NA [NA; NA]	44/211 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8236	0,96 [0,65; 1,41] p=0,8251	-0,90% [-8,60%; 6,90%] p=0,8246	0,82 [0,54; 1,27] p=0,3800
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8367								
Weiß	30/157 (19,1%)	NA [NA; NA]	32/157 (20,4%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,53; 1,61] p=0,7771	0,94 [0,60; 1,47] p=0,7768	-1,30% [-10,10%; 7,50%] p=0,7767	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4289
Andere	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	12/54 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,38; 2,43] p=0,9358	0,97 [0,47; 2,00] p=0,9355	-0,70% [-16,50%; 15,20%] p=0,9355	0,90 [0,40; 2,06] p=0,8042
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2413								
Europa	21/128 (16,4%)	NA [NA; NA]	23/129 (17,8%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,47; 1,73] p=0,7625	0,92 [0,54; 1,58] p=0,7621	-1,40% [-10,60%; 7,80%] p=0,7619	0,85 [0,47; 1,54] p=0,5877
Nordamerika	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	6/32 (18,8%)	NA [5,65; NA]	0,29 [0,05; 1,56] p=0,1336	0,33 [0,07; 1,53] p=0,1575	-12,50% [-28,40%; 3,40%] p=0,1237	0,24 [0,05; 1,18] p=0,0789
Andere	18/48 (37,5%)	NA [5,03; NA]	15/50 (30,0%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,60; 3,25] p=0,4346	1,25 [0,71; 2,19] p=0,4341	7,50% [-11,20%; 26,20%] p=0,4313	1,15 [0,58; 2,29] p=0,6899
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,2053								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	7/28 (25,0%)	NA [2,30; NA]	0,39 [0,09; 1,71] p=0,2075	0,46 [0,13; 1,60] p=0,2227	-13,50% [-33,70%; 6,70%] p=0,1915	0,39 [0,10; 1,51] p=0,1730

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
DPd	38/182 (20,9%)	NA [NA; NA]	37/183 (20,2%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,63; 1,73] p=0,8761	1,03 [0,69; 1,55] p=0,8759	0,70% [-7,60%; 9,00%] p=0,8759	0,92 [0,59; 1,46] p=0,7336
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9990								
1	12/68 (17,6%)	NA [NA; NA]	14/68 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,35; 1,95] p=0,6639	0,86 [0,43; 1,72] p=0,6633	-2,90% [-16,10%; 10,30%] p=0,6625	0,82 [0,38; 1,78] p=0,6145
2 oder 3	29/140 (20,7%)	NA [NA; NA]	30/143 (21,0%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,55; 1,75] p=0,9564	0,99 [0,63; 1,55] p=0,9563	-0,30% [-9,70%; 9,20%] p=0,9563	0,84 [0,50; 1,40] p=0,5032
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,3458								
I	25/136 (18,4%)	NA [NA; NA]	21/132 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,63; 2,25] p=0,5921	1,16 [0,68; 1,96] p=0,5920	2,50% [-6,50%; 11,50%] p=0,5909	1,07 [0,60; 1,92] p=0,8106
II	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	18/65 (27,7%)	NA [3,91; NA]	0,72 [0,32; 1,64] p=0,4376	0,78 [0,42; 1,46] p=0,4387	-6,00% [-21,10%; 9,00%] p=0,4331	0,65 [0,32; 1,34] p=0,2454
III	3/12 (25,0%)	NA [2,76; NA]	5/14 (35,7%)	NA [0,99; NA]	0,60 [0,11; 3,30] p=0,5628	0,70 [0,21; 2,34] p=0,5621	-10,70% [-45,80%; 24,40%] p=0,5494	0,45 [0,11; 1,92] p=0,2804
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,7106								
Ja	13/44 (29,5%)	NA [5,03; NA]	10/35 (28,6%)	NA [2,20; NA]	1,05 [0,39; 2,79] p=0,9251	1,03 [0,52; 2,07] p=0,9246	1,00% [-19,20%; 21,10%] p=0,9245	0,90 [0,39; 2,06] p=0,7996
Nein	28/164 (17,1%)	NA [NA; NA]	34/176 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,49; 1,49] p=0,5927	0,88 [0,56; 1,39] p=0,5927	-2,20% [-10,40%; 6,00%] p=0,5914	0,78 [0,47; 1,28] p=0,3239
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,7669								
Niedrig	20/126 (15,9%)	NA [NA; NA]	25/129 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,41; 1,50] p=0,4636	0,82 [0,48; 1,40] p=0,4640	-3,50% [-12,80%; 5,80%] p=0,4618	0,73 [0,41; 1,32] p=0,3019

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,41; 2,43] p=1,0000	1,00 [0,51; 1,95] p=1,0000	0,00% [-16,60%; 16,60%] p=1,0000	0,89 [0,41; 1,92] p=0,7563
Hoch	8/30 (26,7%)	NA [3,45; NA]	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,43; 4,86] p=0,5449	1,33 [0,53; 3,38] p=0,5442	6,70% [-14,70%; 28,00%] p=0,5403	1,00 [0,34; 3,00] p=0,9960
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9281								
IgG	22/100 (22,0%)	NA [NA; NA]	22/98 (22,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,50; 1,90] p=0,9396	0,98 [0,58; 1,65] p=0,9394	-0,40% [-12,00%; 11,10%] p=0,9394	0,95 [0,52; 1,72] p=0,8617
Nicht-IgG	6/31 (19,4%)	NA [3,45; NA]	8/36 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,26; 2,76] p=0,7751	0,87 [0,34; 2,24] p=0,7741	-2,90% [-22,30%; 16,60%] p=0,7725	0,91 [0,32; 2,63] p=0,8631
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6234								
Hochrisiko	27/123 (22,0%)	NA [NA; NA]	26/132 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,63; 2,10] p=0,6582	1,11 [0,69; 1,80] p=0,6577	2,30% [-7,70%; 12,20%] p=0,6579	0,99 [0,57; 1,70] p=0,9647
Standardrisiko	13/69 (18,8%)	NA [NA; NA]	15/70 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,37; 1,95] p=0,7047	0,88 [0,45; 1,71] p=0,7040	-2,60% [-15,90%; 10,70%] p=0,7034	0,79 [0,37; 1,66] p=0,5318
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,9694								
≤30%	25/133 (18,8%)	NA [NA; NA]	26/121 (21,5%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,46; 1,56] p=0,5936	0,88 [0,54; 1,43] p=0,5931	-2,70% [-12,60%; 7,20%] p=0,5936	0,81 [0,47; 1,41] p=0,4596
>30% – <60%	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,37; 3,46] p=0,8260	1,10 [0,46; 2,65] p=0,8246	2,10% [-16,80%; 21,10%] p=0,8258	0,86 [0,32; 2,31] p=0,7603
≥60%	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,36; 2,92] p=0,9554	1,02 [0,45; 2,33] p=0,9552	0,50% [-16,90%; 17,90%] p=0,9552	0,88 [0,34; 2,22] p=0,7786

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0174								
<60 ml/min/1,73 m ²	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	14/43 (32,6%)	NA [2,20; NA]	0,17 [0,03; 0,80] p=0,0154	0,23 [0,06; 0,92] p=0,0384	-25,20% [-42,30%; -8,00%] p=0,0040	0,19 [0,04; 0,82] p=0,0263
\geq 60 ml/min/1,73 m ²	39/181 (21,5%)	NA [NA; NA]	30/168 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,74; 2,15] p=0,3878	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3888	3,70% [-4,60%; 12,00%] p=0,3854	1,10 [0,68; 1,78] p=0,6878
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2760								
Normal	36/184 (19,6%)	NA [NA; NA]	32/171 (18,7%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,62; 1,79] p=0,8388	1,05 [0,68; 1,60] p=0,8386	0,90% [-7,30%; 9,00%] p=0,8384	0,95 [0,59; 1,53] p=0,8288
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [3,52; NA]	12/40 (30,0%)	NA [2,07; NA]	0,61 [0,19; 2,03] p=0,4251	0,69 [0,28; 1,73] p=0,4334	-9,20% [-30,70%; 12,40%] p=0,4051	0,54 [0,19; 1,55] p=0,2520
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,1955								
Ja	26/103 (25,2%)	NA [NA; NA]	20/96 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,66; 2,49] p=0,4621	1,21 [0,73; 2,02] p=0,4627	4,40% [-7,30%; 16,10%] p=0,4593	1,04 [0,58; 1,87] p=0,8946
Nein	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	24/115 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,31; 1,28] p=0,2026	0,69 [0,38; 1,23] p=0,2067	-6,60% [-16,60%; 3,40%] p=0,1968	0,62 [0,32; 1,18] p=0,1455
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7862								
Ja	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	10/46 (21,7%)	NA [3,91; NA]	0,90 [0,34; 2,41] p=0,8348	0,92 [0,42; 2,01] p=0,8340	-1,70% [-18,00%; 14,50%] p=0,8341	0,72 [0,30; 1,76] p=0,4785
Nein	31/158 (19,6%)	NA [NA; NA]	34/165 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,55; 1,62] p=0,8254	0,95 [0,62; 1,47] p=0,8252	-1,00% [-9,70%; 7,80%] p=0,8251	0,86 [0,53; 1,40] p=0,5324

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6361								
Ja	7/30 (23,3%)	NA [2,76; NA]	6/33 (18,2%)	NA [3,91; NA]	1,37 [0,40; 4,66] p=0,6167	1,28 [0,49; 3,39] p=0,6149	5,20% [-14,90%; 25,20%] p=0,6147	1,07 [0,36; 3,20] p=0,9071
Nein	34/178 (19,1%)	NA [NA; NA]	38/178 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,52; 1,46] p=0,5982	0,90 [0,59; 1,35] p=0,5980	-2,20% [-10,60%; 6,10%] p=0,5975	0,80 [0,51; 1,28] p=0,3562
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,6928								
Ja	40/203 (19,7%)	NA [NA; NA]	43/205 (21,0%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,57; 1,50] p=0,7501	0,94 [0,64; 1,38] p=0,7499	-1,30% [-9,10%; 6,50%] p=0,7497	0,83 [0,54; 1,27] p=0,3864
Nein	1/5 (20,0%)	NA [2,76; NA]	1/6 (16,7%)	NA [1,15; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	1,41 [0,09; 23,57] p=0,8092
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9797								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [2,76; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Nein	40/200 (20,0%)	NA [NA; NA]	44/201 (21,9%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,55; 1,44] p=0,6422	0,91 [0,62; 1,34] p=0,6420	-1,90% [-9,90%; 6,10%] p=0,6417	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3353
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,6771								
Ja	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	11/54 (20,4%)	NA [5,65; NA]	0,84 [0,32; 2,23] p=0,7237	0,87 [0,39; 1,92] p=0,7230	-2,70% [-17,70%; 12,30%] p=0,7219	0,67 [0,27; 1,64] p=0,3786
Nein	32/157 (20,4%)	NA [NA; NA]	33/157 (21,0%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,56; 1,66] p=0,8894	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8892	-0,60% [-9,60%; 8,30%] p=0,8892	0,88 [0,54; 1,44] p=0,6213

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9999								
Ja	0/5 (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
Nein	41/203 (20,2%)	NA [NA; NA]	44/201 (21,9%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6766	0,92 [0,63; 1,35] p=0,6764	-1,70% [-9,60%; 6,30%] p=0,6762	0,82 [0,54; 1,26] p=0,3644
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,4322								
Ja	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	11/50 (22,0%)	NA [5,65; NA]	0,71 [0,26; 1,95] p=0,5066	0,76 [0,33; 1,72] p=0,5070	-5,30% [-20,90%; 10,30%] p=0,5025	0,57 [0,23; 1,44] p=0,2375
Nein	33/160 (20,6%)	NA [NA; NA]	33/161 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,59; 1,73] p=0,9774	1,01 [0,66; 1,55] p=0,9773	0,10% [-8,70%; 9,00%] p=0,9773	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7350
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9156								
0	24/114 (21,1%)	NA [NA; NA]	25/121 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,55; 1,92] p=0,9413	1,02 [0,62; 1,68] p=0,9411	0,40% [-10,00%; 10,80%] p=0,9412	0,85 [0,48; 1,49] p=0,5617
≥1	17/94 (18,1%)	NA [NA; NA]	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,40; 1,71] p=0,6060	0,86 [0,48; 1,54] p=0,6055	-3,00% [-14,50%; 8,40%] p=0,6052	0,83 [0,43; 1,59] p=0,5705
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3558								
Männlich	19/116 (16,4%)	NA [NA; NA]	24/124 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,42; 1,58] p=0,5489	0,85 [0,49; 1,46] p=0,5491	-3,00% [-12,70%; 6,70%] p=0,5469	0,70 [0,38; 1,28] p=0,2472
Weiblich	22/92 (23,9%)	NA [NA; NA]	20/87 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,53; 2,10] p=0,8843	1,04 [0,61; 1,77] p=0,8840	0,90% [-11,50%; 13,30%] p=0,8840	1,04 [0,57; 1,91] p=0,8989

Tabelle 4-184 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Appetitlosigkeit) – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	31/208 (14,9%)	NA [NA; NA]	32/211 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,58; 1,71] p=0,9955	1,00 [0,63; 1,57] p=0,9955	0,00% [-6,80%; 6,80%] p=0,9955	0,69 [0,42; 1,15] p=0,1548
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8160								
Weiß	21/157 (13,4%)	NA [NA; NA]	22/157 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,50; 1,80] p=0,8698	0,95 [0,55; 1,66] p=0,8696	-0,60% [-8,20%; 7,00%] p=0,8696	0,71 [0,39; 1,29] p=0,2579
Andere	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	10/54 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,41; 2,84] p=0,8876	1,06 [0,48; 2,33] p=0,8870	1,10% [-13,90%; 16,10%] p=0,8871	0,76 [0,31; 1,84] p=0,5399
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3395								
Europa	16/128 (12,5%)	NA [NA; NA]	16/129 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,48; 2,12] p=0,9813	1,01 [0,53; 1,93] p=0,9812	0,10% [-8,00%; 8,20%] p=0,9812	0,79 [0,39; 1,58] p=0,4973
Nordamerika	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,02; 2,14] p=0,1656	0,25 [0,03; 2,12] p=0,2033	-9,40% [-22,30%; 3,60%] p=0,1558	0,14 [0,01; 1,28] p=0,0817
Andere	14/48 (29,2%)	NA [27,66; NA]	12/50 (24,0%)	NA [10,55; NA]	1,30 [0,53; 3,21] p=0,5645	1,22 [0,63; 2,35] p=0,5635	5,20% [-12,30%; 22,60%] p=0,5623	0,86 [0,40; 1,86] p=0,6959
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,2196								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [11,73; NA]	5/28 (17,9%)	NA [2,76; NA]	0,38 [0,07; 2,18] p=0,2710	0,43 [0,09; 2,03] p=0,2871	-10,20% [-27,70%; 7,30%] p=0,2549	0,30 [0,06; 1,57] p=0,1529
DPd	29/182 (15,9%)	NA [NA; NA]	27/183 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,62; 1,94] p=0,7548	1,08 [0,67; 1,75] p=0,7545	1,20% [-6,20%; 8,60%] p=0,7545	0,81 [0,48; 1,37] p=0,4245

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,4799								
1	10/68 (14,7%)	NA [NA; NA]	9/68 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,43; 2,98] p=0,8053	1,11 [0,48; 2,56] p=0,8048	1,50% [-10,20%; 13,10%] p=0,8046	0,93 [0,38; 2,30] p=0,8798
2 oder 3	21/140 (15,0%)	NA [NA; NA]	23/143 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,48; 1,75] p=0,8017	0,93 [0,54; 1,61] p=0,8014	-1,10% [-9,50%; 7,40%] p=0,8013	0,64 [0,35; 1,17] p=0,1446
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,4180								
I	20/136 (14,7%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,58; 2,34] p=0,6652	1,14 [0,63; 2,08] p=0,6650	1,80% [-6,40%; 10,10%] p=0,6643	0,90 [0,47; 1,73] p=0,7570
II	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	11/65 (16,9%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,28; 2,03] p=0,5780	0,79 [0,34; 1,83] p=0,5782	-3,60% [-16,10%; 8,90%] p=0,5745	0,53 [0,21; 1,34] p=0,1801
III	3/12 (25,0%)	NA [2,40; NA]	4/14 (28,6%)	NA [1,91; NA]	0,83 [0,14; 4,78] p=0,8409	0,88 [0,24; 3,16] p=0,8384	-3,60% [-37,60%; 30,50%] p=0,8372	0,43 [0,09; 2,01] p=0,2859
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,6193								
Ja	8/44 (18,2%)	NA [27,66; NA]	8/35 (22,9%)	NA [3,12; NA]	0,75 [0,25; 2,25] p=0,6098	0,80 [0,33; 1,91] p=0,6077	-4,70% [-22,70%; 13,30%] p=0,6104	0,53 [0,20; 1,44] p=0,2140
Nein	23/164 (14,0%)	NA [NA; NA]	24/176 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,56; 1,91] p=0,9176	1,03 [0,60; 1,75] p=0,9175	0,40% [-7,00%; 7,70%] p=0,9175	0,75 [0,42; 1,33] p=0,3283
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8380								
Niedrig	15/126 (11,9%)	NA [NA; NA]	19/129 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,38; 1,62] p=0,5080	0,81 [0,43; 1,52] p=0,5084	-2,80% [-11,20%; 5,50%] p=0,5064	0,62 [0,31; 1,22] p=0,1680
Intermediär	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,41; 3,26] p=0,7919	1,13 [0,47; 2,69] p=0,7911	1,90% [-12,30%; 16,10%] p=0,7908	0,82 [0,32; 2,14] p=0,6878

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	7/30 (23,3%)	27,66 [9,27; NA]	5/30 (16,7%)	NA [3,12; NA]	1,52 [0,42; 5,47] p=0,5221	1,40 [0,50; 3,92] p=0,5220	6,70% [-13,50%; 26,80%] p=0,5171	0,75 [0,23; 2,52] p=0,6451
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7483								
IgG	17/100 (17,0%)	NA [NA; NA]	14/98 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,57; 2,65] p=0,6002	1,19 [0,62; 2,28] p=0,6000	2,70% [-7,40%; 12,80%] p=0,5987	0,94 [0,46; 1,92] p=0,8669
Nicht-IgG	5/31 (16,1%)	NA [11,73; NA]	7/36 (19,4%)	NA [10,55; NA]	0,80 [0,23; 2,82] p=0,7262	0,83 [0,29; 2,35] p=0,7252	-3,30% [-21,60%; 15,00%] p=0,7225	0,74 [0,24; 2,35] p=0,6160
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5761								
Hochrisiko	20/123 (16,3%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,65; 2,64] p=0,4445	1,26 [0,69; 2,30] p=0,4449	3,40% [-5,30%; 12,10%] p=0,4446	0,91 [0,47; 1,75] p=0,7770
Standardrisiko	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,33; 2,04] p=0,6698	0,84 [0,39; 1,83] p=0,6693	-2,70% [-14,80%; 9,50%] p=0,6683	0,66 [0,28; 1,53] p=0,3310
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,8734								
≤30%	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	21/121 (17,4%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,43; 1,65] p=0,6168	0,87 [0,49; 1,52] p=0,6163	-2,30% [-11,40%; 6,80%] p=0,6168	0,66 [0,36; 1,23] p=0,1915
>30% – <60%	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,34; 6,44] p=0,6009	1,42 [0,38; 5,25] p=0,5996	3,80% [-10,70%; 18,40%] p=0,6073	1,00 [0,25; 4,00] p=0,9960
≥60%	7/42 (16,7%)	NA [27,66; NA]	7/43 (16,3%)	NA [10,55; NA]	1,03 [0,33; 3,24] p=0,9618	1,02 [0,39; 2,67] p=0,9616	0,40% [-15,40%; 16,20%] p=0,9616	0,66 [0,23; 1,90] p=0,4384
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0230								
<60 ml/min/1,73 m ²	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	11/43 (25,6%)	NA [3,38; NA]	0,11 [0,01; 0,92] p=0,0189	0,14 [0,02; 1,06] p=0,0570	-21,90% [-36,70%; -7,00%] p=0,0039	0,09 [0,01; 0,68] p=0,0196

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	30/181 (16,6%)	NA [NA; NA]	21/168 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,76; 2,54] p=0,2823	1,33 [0,79; 2,22] p=0,2844	4,10% [-3,30%; 11,40%] p=0,2787	1,02 [0,58; 1,79] p=0,9341
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4471								
Normal	26/184 (14,1%)	NA [NA; NA]	23/171 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,58; 1,94] p=0,8529	1,05 [0,62; 1,77] p=0,8528	0,70% [-6,50%; 7,90%] p=0,8526	0,80 [0,46; 1,41] p=0,4452
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [11,73; NA]	9/40 (22,5%)	NA [2,37; NA]	0,91 [0,26; 3,11] p=0,8769	0,93 [0,35; 2,44] p=0,8763	-1,70% [-22,40%; 19,10%] p=0,8750	0,58 [0,19; 1,75] p=0,3310
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,1541								
Ja	21/103 (20,4%)	NA [NA; NA]	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,71; 3,15] p=0,2837	1,40 [0,76; 2,59] p=0,2867	5,80% [-4,70%; 16,30%] p=0,2788	0,95 [0,48; 1,87] p=0,8760
Nein	10/105 (9,5%)	NA [NA; NA]	18/115 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,25; 1,29] p=0,1741	0,61 [0,29; 1,26] p=0,1800	-6,10% [-14,80%; 2,60%] p=0,1672	0,47 [0,22; 1,02] p=0,0562
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5935								
Ja	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	6/46 (13,0%)	NA [8,35; NA]	0,91 [0,27; 3,05] p=0,8779	0,92 [0,32; 2,65] p=0,8773	-1,00% [-14,30%; 12,20%] p=0,8774	0,46 [0,15; 1,46] p=0,1883
Nein	25/158 (15,8%)	NA [NA; NA]	26/165 (15,8%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,55; 1,83] p=0,9872	1,00 [0,61; 1,66] p=0,9872	0,10% [-7,90%; 8,00%] p=0,9872	0,78 [0,45; 1,35] p=0,3771
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6143								
Ja	6/30 (20,0%)	NA [11,73; NA]	4/33 (12,1%)	NA [8,35; NA]	1,81 [0,46; 7,17] p=0,3965	1,65 [0,52; 5,29] p=0,3993	7,90% [-10,30%; 26,00%] p=0,3945	0,79 [0,22; 2,88] p=0,7246

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	25/178 (14,0%)	NA [NA; NA]	28/178 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,49; 1,57] p=0,6556	0,89 [0,54; 1,47] p=0,6554	-1,70% [-9,10%; 5,70%] p=0,6550	0,69 [0,40; 1,19] p=0,1829
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9872								
Ja	30/203 (14,8%)	NA [NA; NA]	32/205 (15,6%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,55; 1,61] p=0,8153	0,95 [0,60; 1,50] p=0,8151	-0,80% [-7,80%; 6,10%] p=0,8150	0,70 [0,42; 1,15] p=0,1614
Nein	1/5 (20,0%)	NA [9,27; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9821								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [9,27; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Nein	30/200 (15,0%)	NA [NA; NA]	32/201 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,54; 1,60] p=0,7990	0,94 [0,60; 1,49] p=0,7988	-0,90% [-8,00%; 6,20%] p=0,7988	0,69 [0,42; 1,14] p=0,1509
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,5945								
Ja	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,25; 3,05] p=0,8278	0,88 [0,29; 2,71] p=0,8271	-1,30% [-13,00%; 10,40%] p=0,8266	0,47 [0,14; 1,57] p=0,2189
Nein	26/157 (16,6%)	NA [NA; NA]	26/157 (16,6%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,55; 1,81] p=1,0000	1,00 [0,61; 1,64] p=1,0000	0,00% [-8,20%; 8,20%] p=1,0000	0,79 [0,46; 1,35] p=0,3830
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9998								
Ja	0/5 (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
Nein	31/203 (15,3%)	NA [NA; NA]	32/201 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,56; 1,63] p=0,8574	0,96 [0,61; 1,51] p=0,8572	-0,60% [-7,70%; 6,40%] p=0,8572	0,70 [0,43; 1,16] p=0,1685

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3599								
Ja	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,18; 2,53] p=0,5509	0,69 [0,21; 2,31] p=0,5520	-3,70% [-15,60%; 8,30%] p=0,5468	0,38 [0,10; 1,37] p=0,1371
Nein	27/160 (16,9%)	NA [NA; NA]	26/161 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,58; 1,90] p=0,8612	1,04 [0,64; 1,71] p=0,8610	0,70% [-7,40%; 8,80%] p=0,8610	0,81 [0,47; 1,40] p=0,4566
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7177								
0	18/114 (15,8%)	NA [NA; NA]	20/121 (16,5%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,47; 1,90] p=0,8780	0,95 [0,53; 1,71] p=0,8777	-0,70% [-10,20%; 8,70%] p=0,8776	0,67 [0,35; 1,26] p=0,2133
≥1	13/94 (13,8%)	NA [NA; NA]	12/90 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,45; 2,43] p=0,9220	1,04 [0,50; 2,15] p=0,9217	0,50% [-9,40%; 10,40%] p=0,9217	0,83 [0,38; 1,82] p=0,6397
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4881								
Männlich	16/116 (13,8%)	NA [NA; NA]	18/124 (14,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,46; 1,95] p=0,8727	0,95 [0,51; 1,77] p=0,8725	-0,70% [-9,50%; 8,10%] p=0,8724	0,58 [0,29; 1,15] p=0,1202
Weiblich	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,46; 2,25] p=0,9693	1,01 [0,52; 1,97] p=0,9693	0,20% [-10,60%; 11,00%] p=0,9692	0,90 [0,43; 1,86] p=0,7746

Tabelle 4-185 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Appetitlosigkeit) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	69/208 (33,2%)	39,92 [28,68; NA]	61/211 (28,9%)	NA [17,68; NA]	1,22 [0,81; 1,85] p=0,3492	1,15 [0,86; 1,52] p=0,3482	4,20% [-4,60%; 13,10%] p=0,3477	0,90 [0,63; 1,27] p=0,5489
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5092								
Weiß	54/157 (34,4%)	39,92 [28,02; NA]	50/157 (31,8%)	NA [12,91; NA]	1,12 [0,70; 1,80] p=0,6320	1,08 [0,79; 1,48] p=0,6317	2,50% [-7,90%; 13,00%] p=0,6314	0,84 [0,57; 1,25] p=0,3925
Andere	15/51 (29,4%)	NA [11,11; NA]	11/54 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,67; 3,99] p=0,2857	1,44 [0,73; 2,84] p=0,2879	9,00% [-7,40%; 25,50%] p=0,2824	1,15 [0,53; 2,52] p=0,7223
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3914								
Europa	39/128 (30,5%)	39,92 [25,07; NA]	37/129 (28,7%)	NA [15,70; NA]	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7541	1,06 [0,73; 1,55] p=0,7537	1,80% [-9,40%; 12,90%] p=0,7536	0,91 [0,58; 1,44] p=0,6986
Nordamerika	14/32 (43,8%)	28,02 [3,29; NA]	7/32 (21,9%)	NA [8,54; NA]	2,78 [0,93; 8,27] p=0,0645	2,00 [0,93; 4,29] p=0,0752	21,90% [-0,50%; 44,20%] p=0,0553	1,41 [0,56; 3,50] p=0,4632
Andere	16/48 (33,3%)	34,00 [17,41; NA]	17/50 (34,0%)	NA [5,55; NA]	0,97 [0,42; 2,24] p=0,9446	0,98 [0,56; 1,71] p=0,9444	-0,70% [-19,40%; 18,00%] p=0,9443	0,64 [0,32; 1,27] p=0,2006
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,4964								
PVd	6/26 (23,1%)	NA [4,04; NA]	4/28 (14,3%)	NA [5,72; NA]	1,80 [0,45; 7,28] p=0,4104	1,61 [0,51; 5,09] p=0,4125	8,80% [-12,00%; 29,50%] p=0,4062	1,46 [0,41; 5,22] p=0,5579
DPd	63/182 (34,6%)	39,92 [28,68; NA]	57/183 (31,1%)	NA [17,22; NA]	1,17 [0,76; 1,81] p=0,4813	1,11 [0,83; 1,49] p=0,4812	3,50% [-6,20%; 13,10%] p=0,4804	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4402

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9516								
1	22/68 (32,4%)	NA [22,11; NA]	21/68 (30,9%)	NA [12,91; NA]	1,07 [0,52; 2,21] p=0,8542	1,05 [0,64; 1,72] p=0,8537	1,50% [-14,20%; 17,10%] p=0,8537	0,91 [0,50; 1,65] p=0,7469
2 oder 3	47/140 (33,6%)	39,92 [28,68; 39,92]	40/143 (28,0%)	NA [17,22; NA]	1,30 [0,78; 2,16] p=0,3083	1,20 [0,84; 1,71] p=0,3088	5,60% [-5,10%; 16,30%] p=0,3068	0,90 [0,59; 1,38] p=0,6298
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,3345								
I	48/136 (35,3%)	34,00 [28,02; NA]	40/132 (30,3%)	NA [17,22; NA]	1,25 [0,75; 2,09] p=0,3853	1,17 [0,82; 1,64] p=0,3858	5,00% [-6,20%; 16,20%] p=0,3834	1,01 [0,66; 1,53] p=0,9748
II	19/60 (31,7%)	39,92 [17,41; 39,92]	16/65 (24,6%)	NA [5,85; NA]	1,42 [0,65; 3,11] p=0,3823	1,29 [0,73; 2,26] p=0,3822	7,10% [-8,70%; 22,80%] p=0,3804	0,81 [0,41; 1,61] p=0,5535
III	2/12 (16,7%)	NA [2,56; NA]	5/14 (35,7%)	8,54 [1,08; NA]	0,36 [0,06; 2,34] p=0,2844	0,47 [0,11; 1,98] p=0,3020	-19,00% [-51,80%; 13,70%] p=0,2548	0,30 [0,06; 1,57] p=0,1547
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,0025								
Ja	11/44 (25,0%)	NA [11,11; NA]	16/35 (45,7%)	5,68 [1,28; 17,22]	0,40 [0,15; 1,03] p=0,0554	0,55 [0,29; 1,02] p=0,0589	-20,70% [-41,60%; 0,20%] p=0,0519	0,31 [0,14; 0,70] p=0,0044
Nein	58/164 (35,4%)	39,92 [28,68; NA]	45/176 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,59 [1,00; 2,54] p=0,0498	1,38 [1,00; 1,92] p=0,0512	9,80% [0,00%; 19,50%] p=0,0489	1,12 [0,76; 1,65] p=0,5808
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8127								
Niedrig	44/126 (34,9%)	39,92 [29,01; NA]	38/129 (29,5%)	NA [17,22; NA]	1,28 [0,76; 2,18] p=0,3513	1,19 [0,83; 1,70] p=0,3516	5,50% [-6,00%; 16,90%] p=0,3498	0,97 [0,63; 1,51] p=0,9104
Intermediär	19/52 (36,5%)	28,68 [9,40; NA]	17/52 (32,7%)	NA [3,38; NA]	1,19 [0,53; 2,66] p=0,6816	1,12 [0,66; 1,90] p=0,6806	3,80% [-14,40%; 22,10%] p=0,6799	0,82 [0,43; 1,59] p=0,5672

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	6/30 (20,0%)	NA [11,11; NA]	6/30 (20,0%)	NA [3,68; NA]	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	1,00 [0,36; 2,75] p=1,0000	0,00% [-20,20%; 20,20%] p=1,0000	0,76 [0,24; 2,40] p=0,6377
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2897								
IgG	37/100 (37,0%)	34,00 [18,63; NA]	26/98 (26,5%)	NA [23,03; NA]	1,63 [0,89; 2,98] p=0,1147	1,40 [0,92; 2,12] p=0,1180	10,50% [-2,40%; 23,40%] p=0,1112	1,21 [0,73; 2,00] p=0,4556
Nicht-IgG	7/31 (22,6%)	28,68 [6,11; NA]	12/36 (33,3%)	NA [3,68; NA]	0,58 [0,20; 1,74] p=0,3339	0,68 [0,30; 1,51] p=0,3393	-10,80% [-32,10%; 10,50%] p=0,3225	0,68 [0,27; 1,74] p=0,4219
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zyto genetisches Risiko, Interaktion: p=0,0202								
Hochrisiko	40/123 (32,5%)	39,92 [25,07; 39,92]	42/132 (31,8%)	NA [9,43; NA]	1,03 [0,61; 1,75] p=0,9047	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9045	0,70% [-10,80%; 12,20%] p=0,9045	0,67 [0,43; 1,04] p=0,0726
Standardrisiko	25/69 (36,2%)	NA [9,43; NA]	16/70 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,91; 4,03] p=0,0850	1,58 [0,93; 2,70] p=0,0898	13,40% [-1,60%; 28,40%] p=0,0808	1,68 [0,90; 3,14] p=0,1067
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,8160								
≤30%	50/133 (37,6%)	34,00 [28,02; NA]	38/121 (31,4%)	NA [15,70; NA]	1,32 [0,78; 2,21] p=0,3015	1,20 [0,85; 1,69] p=0,3033	6,20% [-5,50%; 17,90%] p=0,2985	0,99 [0,65; 1,51] p=0,9591
>30% – <60%	9/31 (29,0%)	NA [9,40; NA]	12/44 (27,3%)	NA [5,72; NA]	1,09 [0,39; 3,03] p=0,8682	1,06 [0,51; 2,21] p=0,8670	1,80% [-18,90%; 22,50%] p=0,8677	0,78 [0,33; 1,86] p=0,5718
≥60%	10/42 (23,8%)	NA [11,11; NA]	10/43 (23,3%)	NA [9,43; NA]	1,03 [0,38; 2,81] p=0,9523	1,02 [0,48; 2,20] p=0,9520	0,60% [-17,50%; 18,60%] p=0,9520	0,74 [0,30; 1,78] p=0,4962
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,1676								
<60 ml/min/1,73 m ²	7/27 (25,9%)	NA [6,14; NA]	14/43 (32,6%)	NA [5,85; NA]	0,72 [0,25; 2,12] p=0,5584	0,80 [0,37; 1,72] p=0,5616	-6,60% [-28,30%; 15,00%] p=0,5485	0,52 [0,21; 1,30] p=0,1638

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	62/181 (34,3%)	34,00 [28,68; NA]	47/168 (28,0%)	NA [23,03; NA]	1,34 [0,85; 2,12] p=0,2067	1,22 [0,89; 1,68] p=0,2086	6,30% [-3,40%; 16,00%] p=0,2041	1,00 [0,68; 1,47] p=0,9898
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6148								
Normal	61/184 (33,2%)	39,92 [28,68; NA]	52/171 (30,4%)	NA [12,91; NA]	1,14 [0,72; 1,78] p=0,5799	1,09 [0,80; 1,48] p=0,5799	2,70% [-6,90%; 12,40%] p=0,5789	0,87 [0,60; 1,26] p=0,4571
Beeinträchtigt	8/24 (33,3%)	NA [4,43; NA]	9/40 (22,5%)	NA [17,22; NA]	1,72 [0,56; 5,32] p=0,3459	1,48 [0,66; 3,32] p=0,3397	10,80% [-12,00%; 33,70%] p=0,3532	1,10 [0,42; 2,86] p=0,8488
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,8613								
Ja	32/103 (31,1%)	39,92 [28,02; 39,92]	23/96 (24,0%)	NA [12,91; NA]	1,43 [0,76; 2,68] p=0,2636	1,30 [0,82; 2,05] p=0,2661	7,10% [-5,30%; 19,50%] p=0,2596	0,91 [0,53; 1,57] p=0,7455
Nein	37/105 (35,2%)	NA [18,63; NA]	38/115 (33,0%)	NA [15,70; NA]	1,10 [0,63; 1,93] p=0,7322	1,07 [0,74; 1,54] p=0,7315	2,20% [-10,40%; 14,70%] p=0,7317	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6482
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9744								
Ja	14/50 (28,0%)	34,00 [7,52; NA]	10/46 (21,7%)	NA [5,72; NA]	1,40 [0,55; 3,56] p=0,4814	1,29 [0,64; 2,61] p=0,4822	6,30% [-11,00%; 23,50%] p=0,4764	0,86 [0,37; 1,99] p=0,7282
Nein	55/158 (34,8%)	39,92 [28,68; NA]	51/165 (30,9%)	NA [17,68; NA]	1,19 [0,75; 1,90] p=0,4561	1,13 [0,82; 1,54] p=0,4558	3,90% [-6,30%; 14,10%] p=0,4553	0,90 [0,61; 1,31] p=0,5701
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9627								
Ja	9/30 (30,0%)	34,00 [6,11; NA]	7/33 (21,2%)	NA [5,68; NA]	1,59 [0,51; 4,99] p=0,4272	1,41 [0,60; 3,33] p=0,4269	8,80% [-12,70%; 30,30%] p=0,4237	0,87 [0,31; 2,42] p=0,7858

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	60/178 (33,7%)	39,92 [28,68; NA]	54/178 (30,3%)	NA [17,68; NA]	1,17 [0,75; 1,82] p=0,4961	1,11 [0,82; 1,50] p=0,4960	3,40% [-6,30%; 13,10%] p=0,4952	0,90 [0,62; 1,30] p=0,5637
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9826								
Ja	69/203 (34,0%)	39,92 [28,68; NA]	60/205 (29,3%)	NA [17,68; NA]	1,24 [0,82; 1,89] p=0,3057	1,16 [0,87; 1,55] p=0,3061	4,70% [-4,30%; 13,70%] p=0,3046	0,91 [0,64; 1,29] p=0,6072
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [12,91; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-46,50%; 13,20%] p=0,2733	NA [NA; NA] p=0,9990
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,3640								
Ja	3/8 (37,5%)	NA [0,23; NA]	5/10 (50,0%)	5,68 [1,12; NA]	0,60 [0,09; 3,99] p=0,6063	0,75 [0,25; 2,23] p=0,6044	-12,50% [-58,20%; 33,20%] p=0,5916	0,48 [0,11; 2,06] p=0,3270
Nein	66/200 (33,0%)	39,92 [28,68; NA]	56/201 (27,9%)	NA [23,03; NA]	1,27 [0,83; 1,95] p=0,2640	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2646	5,10% [-3,90%; 14,10%] p=0,2627	0,94 [0,66; 1,34] p=0,7296
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9167								
Ja	14/51 (27,5%)	NA [7,59; NA]	12/54 (22,2%)	NA [5,72; NA]	1,32 [0,55; 3,22] p=0,5369	1,24 [0,63; 2,41] p=0,5361	5,20% [-11,30%; 21,80%] p=0,5351	0,85 [0,39; 1,87] p=0,6932
Nein	55/157 (35,0%)	39,92 [28,68; NA]	49/157 (31,2%)	NA [17,68; NA]	1,19 [0,74; 1,90] p=0,4726	1,12 [0,82; 1,54] p=0,4725	3,80% [-6,60%; 14,20%] p=0,4715	0,91 [0,61; 1,34] p=0,6200
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,7312								
Ja	3/5 (60,0%)	11,17 [0,23; NA]	5/10 (50,0%)	5,68 [1,12; NA]	1,50 [0,17; 13,22] p=0,7237	1,20 [0,47; 3,09] p=0,7058	10,00% [-43,00%; 63,00%] p=0,7113	0,73 [0,17; 3,11] p=0,6705

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	66/203 (32,5%)	39,92 [29,01; NA]	56/201 (27,9%)	NA [23,03; NA]	1,25 [0,81; 1,91] p=0,3092	1,17 [0,87; 1,57] p=0,3098	4,70% [-4,30%; 13,60%] p=0,3078	0,93 [0,65; 1,33] p=0,6794
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9470								
Ja	14/48 (29,2%)	NA [7,52; NA]	11/50 (22,0%)	NA [5,72; NA]	1,46 [0,58; 3,64] p=0,4183	1,33 [0,67; 2,63] p=0,4185	7,20% [-10,10%; 24,40%] p=0,4152	0,93 [0,42; 2,08] p=0,8632
Nein	55/160 (34,4%)	39,92 [28,68; NA]	50/161 (31,1%)	NA [17,22; NA]	1,16 [0,73; 1,85] p=0,5269	1,11 [0,81; 1,52] p=0,5266	3,30% [-6,90%; 13,60%] p=0,5260	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5544
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0083								
0	42/114 (36,8%)	34,00 [25,07; NA]	28/121 (23,1%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,10; 3,42] p=0,0220	1,59 [1,06; 2,38] p=0,0241	13,70% [2,10%; 25,30%] p=0,0208	1,34 [0,83; 2,16] p=0,2342
≥ 1	27/94 (28,7%)	39,92 [17,41; NA]	33/90 (36,7%)	23,03 [3,38; NA]	0,70 [0,38; 1,29] p=0,2519	0,78 [0,52; 1,19] p=0,2528	-7,90% [-21,50%; 5,60%] p=0,2495	0,53 [0,32; 0,90] p=0,0173
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8998								
Männlich	35/116 (30,2%)	NA [28,68; NA]	31/124 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,73; 2,29] p=0,3708	1,21 [0,80; 1,82] p=0,3708	5,20% [-6,10%; 16,50%] p=0,3699	0,89 [0,55; 1,45] p=0,6470
Weiblich	34/92 (37,0%)	29,01 [11,20; 39,92]	30/87 (34,5%)	NA [9,43; NA]	1,11 [0,60; 2,05] p=0,7307	1,07 [0,72; 1,59] p=0,7303	2,50% [-11,60%; 16,50%] p=0,7298	0,90 [0,55; 1,48] p=0,6713

Tabelle 4-186 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Appetitlosigkeit) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	21/208 (10,1%)	NA [NA; NA]	16/211 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,69; 2,72] p=0,3622	1,33 [0,72; 2,47] p=0,3646	2,50% [-2,90%; 8,00%] p=0,3629	0,94 [0,49; 1,82] p=0,8668
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5280								
Weiß	17/157 (10,8%)	NA [NA; NA]	14/157 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,59; 2,61] p=0,5709	1,21 [0,62; 2,38] p=0,5711	1,90% [-4,70%; 8,50%] p=0,5701	0,85 [0,42; 1,73] p=0,6488
Andere	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,39; 12,64] p=0,3634	2,12 [0,41; 11,07] p=0,3738	4,10% [-4,80%; 13,10%] p=0,3638	1,50 [0,27; 8,22] p=0,6412
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0479								
Europa	15/128 (11,7%)	NA [NA; NA]	6/129 (4,7%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,02; 7,25] p=0,0390	2,52 [1,01; 6,29] p=0,0477	7,10% [0,40%; 13,70%] p=0,0373	1,89 [0,73; 4,88] p=0,1897
Nordamerika	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,24; 9,97] p=0,6440	1,50 [0,27; 8,38] p=0,6442	3,10% [-10,00%; 16,30%] p=0,6408	0,84 [0,14; 5,07] p=0,8502
Andere	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,09; 1,41] p=0,1283	0,39 [0,11; 1,39] p=0,1457	-9,80% [-22,00%; 2,50%] p=0,1189	0,26 [0,07; 0,98] p=0,0466
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,7552								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	1/28 (3,6%)	NA [11,20; NA]	2,25 [0,19; 26,41] p=0,5128	2,15 [0,21; 22,37] p=0,5205	4,10% [-8,20%; 16,50%] p=0,5126	1,20 [0,11; 13,27] p=0,8825
DPd	19/182 (10,4%)	NA [NA; NA]	15/183 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,64; 2,66] p=0,4616	1,27 [0,67; 2,43] p=0,4624	2,20% [-3,70%; 8,20%] p=0,4608	0,92 [0,46; 1,81] p=0,8002

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9842								
1	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	0/68 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,30% [3,10%; 17,50%] p=0,0052	NA [NA; NA] NA
2 oder 3	14/140 (10,0%)	NA [NA; NA]	16/143 (11,2%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,41; 1,88] p=0,7458	0,89 [0,45; 1,76] p=0,7455	-1,20% [-8,40%; 6,00%] p=0,7452	0,57 [0,28; 1,17] p=0,1235
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,7069								
I	17/136 (12,5%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,71; 3,50] p=0,2658	1,50 [0,73; 3,08] p=0,2694	4,20% [-3,10%; 11,50%] p=0,2625	1,18 [0,55; 2,52] p=0,6736
II	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/65 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,26; 4,56] p=0,9072	1,08 [0,28; 4,14] p=0,9069	0,50% [-8,10%; 9,10%] p=0,9070	0,64 [0,16; 2,60] p=0,5318
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/14 (7,1%)	NA [12,22; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,10% [-20,60%; 6,30%] p=0,2994	NA [NA; NA] p=0,9985
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2991								
Ja	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	4/35 (11,4%)	29,37 [8,80; 29,37]	0,78 [0,18; 3,35] p=0,7339	0,80 [0,21; 2,96] p=0,7326	-2,30% [-15,90%; 11,20%] p=0,7350	0,34 [0,08; 1,41] p=0,1384
Nein	17/164 (10,4%)	NA [NA; NA]	12/176 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,73; 3,42] p=0,2426	1,52 [0,75; 3,08] p=0,2460	3,50% [-2,40%; 9,50%] p=0,2441	1,09 [0,52; 2,29] p=0,8208
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,9737								
Niedrig	14/126 (11,1%)	NA [NA; NA]	11/129 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,58; 3,08] p=0,4887	1,30 [0,61; 2,76] p=0,4894	2,60% [-4,70%; 9,90%] p=0,4880	0,97 [0,44; 2,15] p=0,9436
Intermediär	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,32; 5,05] p=0,7285	1,25 [0,36; 4,39] p=0,7280	1,90% [-8,90%; 12,70%] p=0,7271	0,86 [0,23; 3,20] p=0,8166

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,18; 24,15] p=0,5569	2,00 [0,19; 20,90] p=0,5626	3,30% [-7,70%; 14,30%] p=0,5524	0,94 [0,08; 10,70] p=0,9610
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1947								
IgG	12/100 (12,0%)	NA [NA; NA]	7/98 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,67; 4,71] p=0,2472	1,68 [0,69; 4,09] p=0,2530	4,90% [-3,30%; 13,00%] p=0,2433	1,17 [0,46; 2,99] p=0,7393
Nicht-IgG	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,03; 2,52] p=0,2242	0,29 [0,03; 2,46] p=0,2569	-7,90% [-19,90%; 4,10%] p=0,1979	0,29 [0,03; 2,62] p=0,2718
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1725								
Hochrisiko	8/123 (6,5%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,35; 2,55] p=0,9201	0,95 [0,38; 2,39] p=0,9200	-0,30% [-6,40%; 5,80%] p=0,9199	0,65 [0,25; 1,70] p=0,3797
Standardrisiko	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	7/70 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,70; 5,14] p=0,2063	1,74 [0,73; 4,16] p=0,2129	7,40% [-4,00%; 18,80%] p=0,2028	1,51 [0,59; 3,84] p=0,3863
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,6218								
≤30%	16/133 (12,0%)	NA [NA; NA]	10/121 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,66; 3,49] p=0,3237	1,46 [0,69; 3,08] p=0,3270	3,80% [-3,60%; 11,20%] p=0,3180	1,13 [0,51; 2,51] p=0,7551
>30% – <60%	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [27,83; NA]	0,69 [0,12; 4,02] p=0,6803	0,71 [0,14; 3,64] p=0,6808	-2,60% [-14,80%; 9,50%] p=0,6696	0,35 [0,06; 1,96] p=0,2350
≥60%	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,25; 9,95] p=0,6275	1,54 [0,27; 8,73] p=0,6285	2,50% [-7,50%; 12,50%] p=0,6258	0,89 [0,14; 5,43] p=0,8956
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9888								
<60 ml/min/1,73 m ²	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/43 (11,6%)	NA [12,22; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,60% [-21,20%; -2,00%] p=0,0174	NA [NA; NA] p=0,9964

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	21/181 (11,6%)	NA [NA; NA]	11/168 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,87; 4,01] p=0,1026	1,77 [0,88; 3,56] p=0,1085	5,10% [-0,90%; 11,00%] p=0,0976	1,31 [0,63; 2,71] p=0,4744
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7336								
Normal	19/184 (10,3%)	NA [NA; NA]	13/171 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,67; 2,93] p=0,3713	1,36 [0,69; 2,67] p=0,3732	2,70% [-3,20%; 8,60%] p=0,3676	0,98 [0,48; 2,00] p=0,9670
Beeinträchtigt	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	3/40 (7,5%)	NA [29,37; NA]	1,12 [0,17; 7,24] p=0,9050	1,11 [0,20; 6,18] p=0,9042	0,80% [-12,90%; 14,60%] p=0,9054	0,77 [0,13; 4,67] p=0,7776
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0642								
Ja	10/103 (9,7%)	NA [NA; NA]	11/96 (11,5%)	NA [29,37; NA]	0,83 [0,34; 2,06] p=0,6889	0,85 [0,38; 1,91] p=0,6885	-1,70% [-10,30%; 6,80%] p=0,6887	0,51 [0,21; 1,21] p=0,1267
Nein	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	5/115 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,57 [0,86; 7,67] p=0,0811	2,41 [0,87; 6,71] p=0,0922	6,10% [-0,80%; 13,10%] p=0,0836	1,86 [0,65; 5,37] p=0,2507
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8471								
Ja	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	3/46 (6,5%)	NA [11,20; NA]	1,59 [0,36; 7,08] p=0,5400	1,53 [0,39; 6,06] p=0,5421	3,50% [-7,50%; 14,40%] p=0,5338	0,76 [0,18; 3,22] p=0,7061
Nein	16/158 (10,1%)	NA [NA; NA]	13/165 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,61; 2,84] p=0,4806	1,28 [0,64; 2,58] p=0,4813	2,20% [-4,00%; 8,50%] p=0,4807	0,95 [0,46; 1,98] p=0,8872
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4600								
Ja	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	3/33 (9,1%)	NA [11,20; NA]	1,11 [0,21; 5,98] p=0,9031	1,10 [0,24; 5,04] p=0,9023	0,90% [-13,60%; 15,50%] p=0,9025	0,50 [0,10; 2,57] p=0,4074

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	18/178 (10,1%)	NA [NA; NA]	13/178 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,68; 3,01] p=0,3480	1,39 [0,70; 2,74] p=0,3500	2,80% [-3,00%; 8,70%] p=0,3467	1,02 [0,50; 2,09] p=0,9576
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=1,0000								
Ja	21/203 (10,3%)	NA [NA; NA]	16/205 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,69; 2,69] p=0,3723	1,32 [0,71; 2,47] p=0,3737	2,50% [-3,00%; 8,10%] p=0,3715	0,93 [0,48; 1,79] p=0,8293
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9892								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/10 (30,0%)	27,83 [11,20; 27,83]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-30,00% [-58,40%; -1,60%] p=0,0384	NA [NA; NA] p=0,9982
Nein	21/200 (10,5%)	NA [NA; NA]	13/201 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,82; 3,49] p=0,1477	1,62 [0,84; 3,15] p=0,1523	4,00% [-1,40%; 9,50%] p=0,1464	1,16 [0,58; 2,32] p=0,6812
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,6092								
Ja	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	4/54 (7,4%)	NA [11,20; NA]	1,36 [0,34; 5,37] p=0,6626	1,32 [0,38; 4,66] p=0,6623	2,40% [-8,30%; 13,10%] p=0,6619	0,66 [0,17; 2,50] p=0,5357
Nein	16/157 (10,2%)	NA [NA; NA]	12/157 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,63; 3,00] p=0,4291	1,33 [0,65; 2,73] p=0,4304	2,50% [-3,80%; 8,80%] p=0,4279	1,01 [0,48; 2,13] p=0,9840
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9857								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/10 (30,0%)	27,83 [11,20; 27,83]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-30,00% [-58,40%; -1,60%] p=0,0384	NA [NA; NA] p=0,9982

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	21/203 (10,3%)	NA [NA; NA]	13/201 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,81; 3,43] p=0,1610	1,60 [0,82; 3,11] p=0,1654	3,90% [-1,50%; 9,30%] p=0,1590	1,15 [0,57; 2,29] p=0,7027
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,5769								
Ja	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [11,20; NA]	1,34 [0,34; 5,31] p=0,6803	1,30 [0,37; 4,56] p=0,6798	2,40% [-9,00%; 13,90%] p=0,6793	0,63 [0,17; 2,42] p=0,5045
Nein	16/160 (10,0%)	NA [NA; NA]	12/161 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,63; 3,02] p=0,4195	1,34 [0,66; 2,75] p=0,4209	2,50% [-3,60%; 8,70%] p=0,4185	1,01 [0,48; 2,14] p=0,9804
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1794								
0	14/114 (12,3%)	NA [NA; NA]	8/121 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,80; 4,91] p=0,1368	1,86 [0,81; 4,26] p=0,1437	5,70% [-1,80%; 13,10%] p=0,1372	1,39 [0,58; 3,32] p=0,4592
≥ 1	7/94 (7,4%)	NA [NA; NA]	8/90 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,29; 2,38] p=0,7216	0,84 [0,32; 2,21] p=0,7212	-1,40% [-9,40%; 6,50%] p=0,7212	0,52 [0,19; 1,45] p=0,2121
Appetitlosigkeit - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5014								
Männlich	12/116 (10,3%)	NA [NA; NA]	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,73; 5,08] p=0,1787	1,83 [0,75; 4,49] p=0,1857	4,70% [-2,20%; 11,60%] p=0,1801	1,20 [0,47; 3,07] p=0,6995
Weiblich	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	9/87 (10,3%)	NA [29,37; NA]	0,94 [0,35; 2,49] p=0,9008	0,95 [0,39; 2,27] p=0,9005	-0,60% [-9,40%; 8,30%] p=0,9006	0,72 [0,29; 1,83] p=0,4921

ObstipationTabelle 4-187 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Obstipation) – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	48/208 (23,1%)	NA [NA; NA]	43/211 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,74; 1,88] p=0,4779	1,14 [0,79; 1,65] p=0,4789	2,90% [-5,10%; 10,80%] p=0,4771	1,04 [0,69; 1,58] p=0,8424
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5735								
Weiß	37/157 (23,6%)	NA [NA; NA]	30/157 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,76; 2,25] p=0,3357	1,23 [0,80; 1,89] p=0,3365	4,50% [-4,60%; 13,50%] p=0,3342	1,14 [0,71; 1,86] p=0,5846
Andere	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	13/54 (24,1%)	NA [12,85; NA]	0,87 [0,35; 2,16] p=0,7610	0,90 [0,44; 1,81] p=0,7603	-2,50% [-18,60%; 13,50%] p=0,7596	0,85 [0,38; 1,90] p=0,6857
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8549								
Europa	26/128 (20,3%)	NA [NA; NA]	22/129 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,66; 2,33] p=0,5036	1,19 [0,71; 1,99] p=0,5037	3,30% [-6,30%; 12,80%] p=0,5025	1,19 [0,67; 2,10] p=0,5551
Nordamerika	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,42; 5,38] p=0,5251	1,40 [0,50; 3,95] p=0,5251	6,30% [-12,80%; 25,30%] p=0,5205	1,20 [0,38; 3,81] p=0,7535
Andere	15/48 (31,3%)	NA [11,34; NA]	16/50 (32,0%)	NA [9,43; NA]	0,97 [0,41; 2,26] p=0,9367	0,98 [0,55; 1,75] p=0,9364	-0,80% [-19,20%; 17,70%] p=0,9364	0,84 [0,41; 1,70] p=0,6203
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1301								
PVd	4/26 (15,4%)	NA [9,36; NA]	8/28 (28,6%)	NA [1,48; NA]	0,46 [0,12; 1,74] p=0,2486	0,54 [0,18; 1,58] p=0,2590	-13,20% [-34,90%; 8,50%] p=0,2343	0,53 [0,16; 1,76] p=0,2967

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
DPd	44/182 (24,2%)	NA [NA; NA]	35/183 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,82; 2,23] p=0,2421	1,26 [0,85; 1,87] p=0,2433	5,10% [-3,40%; 13,50%] p=0,2406	1,18 [0,76; 1,85] p=0,4611
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,0066								
1	22/68 (32,4%)	NA [NA; NA]	10/68 (14,7%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,20; 6,44] p=0,0157	2,20 [1,13; 4,29] p=0,0206	17,60% [3,70%; 31,60%] p=0,0131	2,36 [1,12; 4,99] p=0,0245
2 oder 3	26/140 (18,6%)	NA [NA; NA]	33/143 (23,1%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,43; 1,35] p=0,3517	0,81 [0,51; 1,27] p=0,3527	-4,50% [-13,90%; 4,90%] p=0,3497	0,70 [0,41; 1,17] p=0,1718
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,3163								
I	31/136 (22,8%)	NA [NA; NA]	23/132 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,77; 2,56] p=0,2741	1,31 [0,81; 2,12] p=0,2760	5,40% [-4,20%; 14,90%] p=0,2714	1,29 [0,75; 2,21] p=0,3621
II	15/60 (25,0%)	NA [NA; NA]	16/65 (24,6%)	NA [8,74; NA]	1,02 [0,45; 2,30] p=0,9605	1,02 [0,55; 1,87] p=0,9603	0,40% [-14,80%; 15,50%] p=0,9603	0,89 [0,43; 1,81] p=0,7430
III	2/12 (16,7%)	NA [2,56; NA]	4/14 (28,6%)	NA [0,95; NA]	0,50 [0,07; 3,38] p=0,4812	0,58 [0,13; 2,65] p=0,4848	-11,90% [-43,60%; 19,80%] p=0,4616	0,41 [0,07; 2,26] p=0,3025
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,9722								
Ja	11/44 (25,0%)	NA [9,36; NA]	8/35 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,40; 3,19] p=0,8259	1,09 [0,49; 2,42] p=0,8252	2,10% [-16,80%; 21,00%] p=0,8241	1,02 [0,41; 2,56] p=0,9659
Nein	37/164 (22,6%)	NA [NA; NA]	35/176 (19,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,70; 1,98] p=0,5470	1,13 [0,75; 1,71] p=0,5466	2,70% [-6,00%; 11,40%] p=0,5468	1,05 [0,66; 1,66] p=0,8503
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,1327								
Niedrig	24/126 (19,0%)	NA [NA; NA]	29/129 (22,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,44; 1,49] p=0,5002	0,85 [0,52; 1,37] p=0,5003	-3,40% [-13,40%; 6,50%] p=0,4987	0,78 [0,45; 1,34] p=0,3672

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	17/52 (32,7%)	NA [6,74; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,03; 6,91] p=0,0398	2,13 [1,01; 4,49] p=0,0480	17,30% [1,20%; 33,40%] p=0,0349	2,10 [0,90; 4,87] p=0,0847
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [3,98; NA]	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,35; 4,17] p=0,7560	1,17 [0,44; 3,06] p=0,7544	3,30% [-17,50%; 24,20%] p=0,7538	1,06 [0,35; 3,19] p=0,9206
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8874								
IgG	26/100 (26,0%)	NA [NA; NA]	23/98 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,60; 2,19] p=0,6807	1,11 [0,68; 1,80] p=0,6802	2,50% [-9,50%; 14,50%] p=0,6797	1,09 [0,62; 1,92] p=0,7633
Nicht-IgG	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,31; 4,58] p=0,7990	1,16 [0,37; 3,64] p=0,7976	2,20% [-14,90%; 19,40%] p=0,7983	1,18 [0,34; 4,09] p=0,7948
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6132								
Hochrisiko	27/123 (22,0%)	NA [NA; NA]	26/132 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,63; 2,10] p=0,6582	1,11 [0,69; 1,80] p=0,6577	2,30% [-7,70%; 12,20%] p=0,6579	1,08 [0,63; 1,86] p=0,7709
Standardrisiko	19/69 (27,5%)	NA [NA; NA]	14/70 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,69; 3,35] p=0,2982	1,38 [0,75; 2,52] p=0,3002	7,50% [-6,60%; 21,60%] p=0,2949	1,28 [0,64; 2,55] p=0,4892
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,2009								
≤30%	26/133 (19,5%)	NA [NA; NA]	29/121 (24,0%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,42; 1,40] p=0,3941	0,82 [0,51; 1,30] p=0,3941	-4,40% [-14,60%; 5,70%] p=0,3942	0,76 [0,45; 1,29] p=0,3127
>30% – <60%	9/31 (29,0%)	NA [9,17; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,71; 6,63] p=0,1748	1,82 [0,76; 4,38] p=0,1775	13,10% [-6,20%; 32,40%] p=0,1824	1,70 [0,63; 4,60] p=0,2939
≥60%	12/42 (28,6%)	NA [3,98; NA]	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,72; 5,88] p=0,1764	1,75 [0,77; 4,02] p=0,1838	12,30% [-5,30%; 29,90%] p=0,1701	1,65 [0,65; 4,21] p=0,2908

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0217								
<60 ml/min/1,73 m ²	5/27 (18,5%)	NA [NA; NA]	15/43 (34,9%)	NA [1,31; NA]	0,42 [0,13; 1,35] p=0,1430	0,53 [0,22; 1,29] p=0,1633	-16,40% [-36,80%; 4,10%] p=0,1165	0,39 [0,14; 1,08] p=0,0697
≥60 ml/min/1,73 m ²	43/181 (23,8%)	NA [NA; NA]	28/168 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,92; 2,65] p=0,1007	1,43 [0,93; 2,19] p=0,1038	7,10% [-1,30%; 15,50%] p=0,0972	1,38 [0,85; 2,22] p=0,1880
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8160								
Normal	43/184 (23,4%)	NA [NA; NA]	35/171 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,71; 1,96] p=0,5100	1,14 [0,77; 1,69] p=0,5103	2,90% [-5,70%; 11,50%] p=0,5084	1,07 [0,69; 1,68] p=0,7511
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [6,74; NA]	8/40 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,30; 3,69] p=0,9366	1,04 [0,39; 2,82] p=0,9360	0,80% [-19,60%; 21,30%] p=0,9363	0,93 [0,30; 2,86] p=0,8947
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0352								
Ja	20/103 (19,4%)	NA [NA; NA]	24/96 (25,0%)	NA [16,92; NA]	0,72 [0,37; 1,42] p=0,3442	0,78 [0,46; 1,31] p=0,3448	-5,60% [-17,10%; 6,00%] p=0,3434	0,65 [0,36; 1,18] p=0,1596
Nein	28/105 (26,7%)	NA [NA; NA]	19/115 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,95; 3,54] p=0,0673	1,61 [0,96; 2,71] p=0,0706	10,10% [-0,70%; 21,00%] p=0,0667	1,61 [0,90; 2,90] p=0,1084
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6893								
Ja	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,55; 4,47] p=0,3975	1,45 [0,61; 3,41] p=0,4003	6,80% [-8,70%; 22,30%] p=0,3904	1,41 [0,54; 3,66] p=0,4866
Nein	37/158 (23,4%)	NA [NA; NA]	36/165 (21,8%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,65; 1,85] p=0,7316	1,07 [0,72; 1,61] p=0,7312	1,60% [-7,50%; 10,70%] p=0,7312	1,00 [0,63; 1,59] p=0,9927

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2260								
Ja	7/30 (23,3%)	NA [11,34; NA]	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	3,04 [0,71; 13,07] p=0,1253	2,57 [0,73; 9,04] p=0,1422	14,20% [-3,80%; 32,30%] p=0,1217	2,65 [0,68; 10,37] p=0,1627
Nein	41/178 (23,0%)	NA [NA; NA]	40/178 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,63; 1,70] p=0,8995	1,02 [0,70; 1,50] p=0,8994	0,60% [-8,10%; 9,30%] p=0,8994	0,95 [0,62; 1,48] p=0,8303
Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9846								
Ja	48/203 (23,6%)	NA [NA; NA]	41/205 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,77; 1,98] p=0,3733	1,18 [0,82; 1,71] p=0,3736	3,60% [-4,40%; 11,70%] p=0,3724	1,10 [0,72; 1,67] p=0,6561
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833	NA [NA; NA] p=0,9978
Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9398								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [0,23; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,05; NA]	1,29 [0,07; 24,38] p=0,8705	1,25 [0,09; 17,02] p=0,8670	2,50% [-27,00%; 32,00%] p=0,8681	1,34 [0,08; 21,46] p=0,8354
Nein	47/200 (23,5%)	NA [NA; NA]	42/201 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,73; 1,86] p=0,5308	1,13 [0,78; 1,62] p=0,5307	2,60% [-5,50%; 10,70%] p=0,5301	1,05 [0,69; 1,59] p=0,8314
Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,4812								
Ja	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	12/54 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,38; 2,43] p=0,9358	0,97 [0,47; 2,00] p=0,9355	-0,70% [-16,50%; 15,20%] p=0,9355	0,91 [0,40; 2,09] p=0,8314
Nein	37/157 (23,6%)	NA [NA; NA]	31/157 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,73; 2,15] p=0,4118	1,19 [0,78; 1,82] p=0,4122	3,80% [-5,30%; 12,90%] p=0,4105	1,13 [0,70; 1,83] p=0,6080

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,6852								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [0,23; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,05; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	2,05 [0,13; 32,95] p=0,6127
Nein	47/203 (23,2%)	NA [NA; NA]	42/201 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,71; 1,83] p=0,5846	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5845	2,30% [-5,80%; 10,30%] p=0,5839	1,03 [0,68; 1,57] p=0,8781
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,8030								
Ja	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,45; 3,13] p=0,7264	1,15 [0,54; 2,45] p=0,7253	2,90% [-13,30%; 19,20%] p=0,7251	1,07 [0,45; 2,56] p=0,8695
Nein	37/160 (23,1%)	NA [NA; NA]	33/161 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,69; 1,98] p=0,5692	1,13 [0,74; 1,71] p=0,5690	2,60% [-6,40%; 11,70%] p=0,5684	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7775
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7033								
0	23/114 (20,2%)	NA [NA; NA]	23/121 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,56; 2,05] p=0,8221	1,06 [0,63; 1,78] p=0,8217	1,20% [-9,00%; 11,30%] p=0,8218	0,97 [0,54; 1,73] p=0,9146
≥1	25/94 (26,6%)	NA [NA; NA]	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,65; 2,49] p=0,4914	1,20 [0,72; 2,00] p=0,4916	4,40% [-8,00%; 16,80%] p=0,4891	1,15 [0,64; 2,08] p=0,6477
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6655								
Männlich	30/116 (25,9%)	NA [NA; NA]	28/124 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,66; 2,16] p=0,5537	1,15 [0,73; 1,79] p=0,5532	3,30% [-7,60%; 14,10%] p=0,5532	0,95 [0,57; 1,60] p=0,8579
Weiblich	18/92 (19,6%)	NA [NA; NA]	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,55; 2,49] p=0,6894	1,14 [0,61; 2,11] p=0,6891	2,30% [-9,00%; 13,70%] p=0,6881	1,18 [0,59; 2,35] p=0,6311

Tabelle 4-188 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Obstipation) – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	38/208 (18,3%)	NA [NA; NA]	28/211 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,86; 2,49] p=0,1543	1,39 [0,88; 2,19] p=0,1581	5,10% [-1,90%; 12,10%] p=0,1534	0,98 [0,60; 1,62] p=0,9468
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6077								
Weiß	30/157 (19,1%)	NA [NA; NA]	20/157 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,88; 2,99] p=0,1236	1,50 [0,89; 2,52] p=0,1270	6,40% [-1,70%; 14,40%] p=0,1216	1,12 [0,63; 1,97] p=0,6997
Andere	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,37; 3,10] p=0,9016	1,06 [0,43; 2,61] p=0,9012	0,90% [-12,90%; 14,60%] p=0,9012	0,90 [0,34; 2,42] p=0,8371
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5015								
Europa	20/128 (15,6%)	NA [NA; NA]	15/129 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,69; 2,89] p=0,3512	1,34 [0,72; 2,51] p=0,3528	4,00% [-4,40%; 12,40%] p=0,3496	1,07 [0,55; 2,09] p=0,8482
Nordamerika	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,74 [0,63; 52,23] p=0,0888	5,00 [0,62; 40,44] p=0,1313	12,50% [-1,50%; 26,50%] p=0,0790	3,48 [0,40; 29,92] p=0,2564
Andere	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0%)	NA [12,65; NA]	1,18 [0,47; 2,92] p=0,7277	1,13 [0,57; 2,22] p=0,7265	3,10% [-14,20%; 20,40%] p=0,7264	0,85 [0,39; 1,87] p=0,6915
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1753								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [12,19; NA]	5/28 (17,9%)	NA [3,06; NA]	0,60 [0,13; 2,81] p=0,5176	0,65 [0,17; 2,44] p=0,5192	-6,30% [-25,10%; 12,40%] p=0,5092	0,48 [0,11; 2,01] p=0,3126
DPd	35/182 (19,2%)	NA [NA; NA]	23/183 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,94; 2,93] p=0,0821	1,53 [0,94; 2,48] p=0,0853	6,70% [-0,80%; 14,10%] p=0,0806	1,19 [0,70; 2,02] p=0,5138

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,0061								
1	17/68 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	4,20 [1,45; 12,16] p=0,0054	3,40 [1,33; 8,69] p=0,0106	17,60% [5,60%; 29,70%] p=0,0040	3,25 [1,20; 8,82] p=0,0204
2 oder 3	21/140 (15,0%)	NA [NA; NA]	23/143 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,48; 1,75] p=0,8017	0,93 [0,54; 1,61] p=0,8014	-1,10% [-9,50%; 7,40%] p=0,8013	0,63 [0,35; 1,15] p=0,1299
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0677								
I	25/136 (18,4%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,00; 4,23] p=0,0457	1,87 [1,00; 3,49] p=0,0507	8,50% [0,30%; 16,80%] p=0,0429	1,58 [0,81; 3,09] p=0,1836
II	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	11/65 (16,9%)	NA [11,50; NA]	1,10 [0,44; 2,77] p=0,8368	1,08 [0,51; 2,31] p=0,8361	1,40% [-12,00%; 14,80%] p=0,8363	0,66 [0,28; 1,54] p=0,3411
III	2/12 (16,7%)	NA [2,40; NA]	4/14 (28,6%)	NA [1,64; NA]	0,50 [0,07; 3,38] p=0,4812	0,58 [0,13; 2,65] p=0,4848	-11,90% [-43,60%; 19,80%] p=0,4616	0,29 [0,05; 1,65] p=0,1639
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,5489								
Ja	8/44 (18,2%)	NA [12,19; NA]	6/35 (17,1%)	NA [6,67; NA]	1,07 [0,34; 3,45] p=0,9050	1,06 [0,41; 2,77] p=0,9045	1,00% [-15,90%; 17,90%] p=0,9041	0,77 [0,27; 2,23] p=0,6265
Nein	30/164 (18,3%)	NA [NA; NA]	22/176 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,86; 2,85] p=0,1387	1,46 [0,88; 2,43] p=0,1413	5,80% [-1,90%; 13,50%] p=0,1390	1,11 [0,64; 1,92] p=0,7186
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,1485								
Niedrig	18/126 (14,3%)	NA [NA; NA]	16/129 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,57; 2,43] p=0,6590	1,15 [0,61; 2,16] p=0,6587	1,90% [-6,50%; 10,20%] p=0,6585	0,90 [0,46; 1,77] p=0,7579
Intermediär	15/52 (28,8%)	NA [12,12; NA]	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	3,11 [1,10; 8,80] p=0,0287	2,50 [1,05; 5,94] p=0,0379	17,30% [2,20%; 32,40%] p=0,0244	2,02 [0,78; 5,20] p=0,1473

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	5/30 (16,7%)	NA [8,35; NA]	6/30 (20,0%)	NA [2,89; NA]	0,80 [0,21; 2,97] p=0,7408	0,83 [0,28; 2,44] p=0,7392	-3,30% [-22,90%; 16,20%] p=0,7384	0,49 [0,15; 1,63] p=0,2441
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6772								
IgG	20/100 (20,0%)	NA [NA; NA]	15/98 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,66; 2,89] p=0,3879	1,31 [0,71; 2,40] p=0,3891	4,70% [-5,90%; 15,30%] p=0,3853	1,10 [0,56; 2,16] p=0,7732
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,18; 4,16] p=0,8494	0,87 [0,21; 3,60] p=0,8485	-1,40% [-16,10%; 13,20%] p=0,8476	0,76 [0,17; 3,40] p=0,7157
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4016								
Hochrisiko	20/123 (16,3%)	NA [NA; NA]	16/132 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,69; 2,86] p=0,3438	1,34 [0,73; 2,47] p=0,3451	4,10% [-4,40%; 12,70%] p=0,3441	1,02 [0,53; 1,98] p=0,9544
Standardrisiko	17/69 (24,6%)	NA [NA; NA]	10/70 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,83; 4,66] p=0,1243	1,73 [0,85; 3,50] p=0,1307	10,40% [-2,70%; 23,40%] p=0,1203	1,50 [0,69; 3,27] p=0,3099
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,9636								
≤30%	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	16/121 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,65; 2,61] p=0,4599	1,25 [0,69; 2,27] p=0,4608	3,30% [-5,40%; 12,10%] p=0,4565	0,97 [0,51; 1,86] p=0,9379
>30% – <60%	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,52; 6,79] p=0,3386	1,70 [0,57; 5,09] p=0,3401	8,00% [-8,80%; 24,80%] p=0,3504	1,17 [0,35; 3,87] p=0,7950
≥60%	10/42 (23,8%)	NA [8,35; NA]	7/43 (16,3%)	NA [11,50; NA]	1,61 [0,55; 4,72] p=0,3883	1,46 [0,61; 3,48] p=0,3902	7,50% [-9,40%; 24,50%] p=0,3842	1,15 [0,44; 3,02] p=0,7789
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0072								
<60 ml/min/1,73 m ²	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	12/43 (27,9%)	NA [6,67; NA]	0,32 [0,08; 1,27] p=0,0979	0,40 [0,12; 1,28] p=0,1229	-16,80% [-34,70%; 1,10%] p=0,0658	0,25 [0,07; 0,90] p=0,0334

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	35/181 (19,3%)	NA [NA; NA]	16/168 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,21; 4,29] p=0,0096	2,03 [1,17; 3,53] p=0,0121	9,80% [2,50%; 17,10%] p=0,0081	1,63 [0,90; 2,94] p=0,1083
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9785								
Normal	33/184 (17,9%)	NA [NA; NA]	23/171 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,79; 2,51] p=0,2474	1,33 [0,82; 2,18] p=0,2497	4,50% [-3,10%; 12,00%] p=0,2438	1,06 [0,62; 1,80] p=0,8412
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [12,12; NA]	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,47; 7,17] p=0,3778	1,67 [0,54; 5,17] p=0,3763	8,30% [-10,90%; 27,50%] p=0,3952	1,13 [0,33; 3,94] p=0,8433
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,2497								
Ja	17/103 (16,5%)	NA [NA; NA]	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,54; 2,50] p=0,7095	1,13 [0,59; 2,17] p=0,7092	1,90% [-8,10%; 12,00%] p=0,7082	0,77 [0,38; 1,57] p=0,4729
Nein	21/105 (20,0%)	NA [NA; NA]	14/115 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,86; 3,76] p=0,1137	1,64 [0,88; 3,06] p=0,1179	7,80% [-1,90%; 17,50%] p=0,1141	1,36 [0,69; 2,67] p=0,3774
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3694								
Ja	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,32; 3,94] p=0,8628	1,10 [0,36; 3,37] p=0,8622	1,10% [-11,60%; 13,90%] p=0,8618	0,82 [0,25; 2,75] p=0,7540
Nein	32/158 (20,3%)	NA [NA; NA]	23/165 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,87; 2,82] p=0,1319	1,45 [0,89; 2,37] p=0,1346	6,30% [-1,90%; 14,50%] p=0,1311	1,15 [0,67; 1,96] p=0,6166
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8093								
Ja	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	2,38 [0,40; 14,08] p=0,3299	2,20 [0,43; 11,16] p=0,3412	7,30% [-7,40%; 21,90%] p=0,3301	1,90 [0,35; 10,42] p=0,4588

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	34/178 (19,1%)	NA [NA; NA]	26/178 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,79; 2,42] p=0,2580	1,31 [0,82; 2,08] p=0,2596	4,50% [-3,30%; 12,30%] p=0,2565	1,03 [0,62; 1,71] p=0,9184
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=1,0000								
Ja	38/203 (18,7%)	NA [NA; NA]	28/205 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,85; 2,48] p=0,1657	1,37 [0,88; 2,15] p=0,1678	5,10% [-2,10%; 12,20%] p=0,1644	1,05 [0,65; 1,72] p=0,8297
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9538								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [3,45; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,20; NA]	1,29 [0,07; 24,38] p=0,8705	1,25 [0,09; 17,02] p=0,8670	2,50% [-27,00%; 32,00%] p=0,8681	0,91 [0,06; 14,63] p=0,9486
Nein	37/200 (18,5%)	NA [NA; NA]	27/201 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,85; 2,51] p=0,1665	1,38 [0,87; 2,17] p=0,1687	5,10% [-2,10%; 12,20%] p=0,1651	1,06 [0,64; 1,74] p=0,8302
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1564								
Ja	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,28; 2,87] p=0,8529	0,91 [0,33; 2,52] p=0,8523	-1,20% [-13,80%; 11,40%] p=0,8520	0,61 [0,20; 1,85] p=0,3865
Nein	32/157 (20,4%)	NA [NA; NA]	21/157 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,91; 3,03] p=0,0980	1,52 [0,92; 2,52] p=0,1014	7,00% [-1,20%; 15,30%] p=0,0960	1,24 [0,72; 2,16] p=0,4393
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,8206								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [3,45; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,20; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,37 [0,09; 21,95] p=0,8243
Nein	37/203 (18,2%)	NA [NA; NA]	27/201 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,84; 2,46] p=0,1876	1,36 [0,86; 2,14] p=0,1897	4,80% [-2,30%; 11,90%] p=0,1858	1,04 [0,63; 1,72] p=0,8676

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1432								
Ja	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,27; 2,83] p=0,8276	0,89 [0,32; 2,47] p=0,8269	-1,50% [-14,90%; 11,90%] p=0,8266	0,60 [0,20; 1,81] p=0,3653
Nein	32/160 (20,0%)	NA [NA; NA]	21/161 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,91; 3,04] p=0,0938	1,53 [0,93; 2,54] p=0,0972	7,00% [-1,10%; 15,00%] p=0,0920	1,24 [0,72; 2,16] p=0,4387
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8950								
0	19/114 (16,7%)	NA [NA; NA]	15/121 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,68; 2,94] p=0,3534	1,34 [0,72; 2,52] p=0,3547	4,30% [-4,70%; 13,30%] p=0,3532	1,02 [0,52; 2,01] p=0,9559
≥ 1	19/94 (20,2%)	NA [NA; NA]	13/90 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,69; 3,25] p=0,3034	1,40 [0,73; 2,66] p=0,3061	5,80% [-5,10%; 16,70%] p=0,2993	1,10 [0,54; 2,24] p=0,7875
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4109								
Männlich	25/116 (21,6%)	NA [NA; NA]	20/124 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,74; 2,74] p=0,2831	1,34 [0,79; 2,27] p=0,2844	5,40% [-4,50%; 15,30%] p=0,2827	0,86 [0,48; 1,55] p=0,6199
Weiblich	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	8/87 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,64; 4,14] p=0,3065	1,54 [0,67; 3,53] p=0,3106	4,90% [-4,40%; 14,30%] p=0,3012	1,45 [0,60; 3,50] p=0,4128

Tabelle 4-189 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Obstipation) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	62/208 (29,8%)	NA [33,38; NA]	88/211 (41,7%)	11,79 [5,78; NA]	0,60 [0,40; 0,90] p=0,0130	0,72 [0,55; 0,94] p=0,0140	-11,80% [-21,00%; -2,60%] p=0,0121	0,51 [0,37; 0,71] p<0,0001
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8898								
Weiß	46/157 (29,3%)	NA [33,38; NA]	65/157 (41,4%)	11,79 [5,58; NA]	0,59 [0,37; 0,94] p=0,0251	0,71 [0,52; 0,96] p=0,0268	-12,10% [-22,60%; -1,60%] p=0,0238	0,51 [0,35; 0,75] p=0,0005
Andere	16/51 (31,4%)	33,97 [23,46; NA]	23/54 (42,6%)	16,95 [1,28; NA]	0,62 [0,28; 1,37] p=0,2366	0,74 [0,44; 1,23] p=0,2405	-11,20% [-29,60%; 7,10%] p=0,2303	0,53 [0,27; 1,01] p=0,0528
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1524								
Europa	32/128 (25,0%)	NA [33,38; NA]	53/129 (41,1%)	16,95 [5,78; NA]	0,48 [0,28; 0,81] p=0,0062	0,61 [0,42; 0,88] p=0,0075	-16,10% [-27,40%; -4,80%] p=0,0054	0,42 [0,27; 0,66] p=0,0002
Nordamerika	14/32 (43,8%)	33,97 [2,27; NA]	10/32 (31,3%)	17,84 [3,38; NA]	1,71 [0,61; 4,76] p=0,3055	1,40 [0,73; 2,67] p=0,3080	12,50% [-11,00%; 36,00%] p=0,2976	1,00 [0,43; 2,30] p=1,0000
Andere	16/48 (33,3%)	NA [9,43; NA]	25/50 (50,0%)	5,58 [1,18; NA]	0,50 [0,22; 1,13] p=0,0962	0,67 [0,41; 1,08] p=0,1025	-16,70% [-35,90%; 2,60%] p=0,0894	0,50 [0,27; 0,95] p=0,0333
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1564								
PVd	6/26 (23,1%)	NA [3,52; NA]	14/28 (50,0%)	2,30 [0,85; NA]	0,30 [0,09; 0,97] p=0,0426	0,46 [0,21; 1,02] p=0,0562	-26,90% [-51,50%; -2,30%] p=0,0320	0,34 [0,13; 0,90] p=0,0307
DPd	56/182 (30,8%)	NA [33,38; NA]	74/183 (40,4%)	17,84 [6,08; NA]	0,66 [0,42; 1,01] p=0,0541	0,76 [0,57; 1,01] p=0,0558	-9,70% [-19,40%; 0,10%] p=0,0525	0,55 [0,39; 0,78] p=0,0008

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,1359								
1	21/68 (30,9%)	NA [33,18; NA]	25/68 (36,8%)	NA [5,78; NA]	0,77 [0,38; 1,57] p=0,4701	0,84 [0,52; 1,35] p=0,4699	-5,90% [-21,80%; 10,00%] p=0,4676	0,71 [0,40; 1,28] p=0,2524
2 oder 3	41/140 (29,3%)	NA [33,38; NA]	63/143 (44,1%)	8,67 [2,07; 24,61]	0,53 [0,32; 0,86] p=0,0101	0,67 [0,48; 0,91] p=0,0115	-14,80% [-25,90%; -3,70%] p=0,0091	0,43 [0,29; 0,65] p<0,0001
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6373								
I	40/136 (29,4%)	NA [33,18; NA]	60/132 (45,5%)	11,11 [2,99; NA]	0,50 [0,30; 0,83] p=0,0067	0,65 [0,47; 0,89] p=0,0078	-16,00% [-27,50%; -4,60%] p=0,0060	0,45 [0,30; 0,68] p=0,0001
II	20/60 (33,3%)	NA [5,55; NA]	24/65 (36,9%)	11,79 [3,38; NA]	0,85 [0,41; 1,78] p=0,6758	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6753	-3,60% [-20,30%; 13,10%] p=0,6741	0,70 [0,38; 1,29] p=0,2574
III	2/12 (16,7%)	NA [11,14; NA]	4/14 (28,6%)	NA [1,08; NA]	0,50 [0,07; 3,38] p=0,4812	0,58 [0,13; 2,65] p=0,4848	-11,90% [-43,60%; 19,80%] p=0,4616	0,39 [0,07; 2,22] p=0,2913
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2065								
Ja	15/44 (34,1%)	33,18 [3,55; NA]	11/35 (31,4%)	5,82 [2,04; NA]	1,13 [0,44; 2,91] p=0,8037	1,08 [0,57; 2,06] p=0,8030	2,70% [-18,10%; 23,50%] p=0,8019	0,85 [0,38; 1,89] p=0,6829
Nein	47/164 (28,7%)	NA [33,97; NA]	77/176 (43,8%)	16,95 [5,75; NA]	0,52 [0,33; 0,81] p=0,0039	0,66 [0,49; 0,88] p=0,0048	-15,10% [-25,20%; -5,00%] p=0,0033	0,46 [0,32; 0,66] p<0,0001
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0563								
Niedrig	41/126 (32,5%)	NA [33,38; NA]	57/129 (44,2%)	11,11 [2,56; NA]	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0564	0,74 [0,54; 1,01] p=0,0590	-11,60% [-23,50%; 0,20%] p=0,0540	0,52 [0,35; 0,78] p=0,0016
Intermediär	12/52 (23,1%)	NA [NA; NA]	26/52 (50,0%)	5,78 [1,94; 32,03]	0,30 [0,13; 0,70] p=0,0046	0,46 [0,26; 0,81] p=0,0074	-26,90% [-44,70%; -9,20%] p=0,0030	0,34 [0,17; 0,68] p=0,0022

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	9/30 (30,0%)	33,18 [5,55; 33,18]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,62; 7,39] p=0,2260	1,80 [0,68; 4,74] p=0,2345	13,30% [-7,80%; 34,50%] p=0,2163	1,36 [0,44; 4,24] p=0,5917
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5760								
IgG	32/100 (32,0%)	33,97 [33,38; NA]	42/98 (42,9%)	16,95 [6,08; NA]	0,63 [0,35; 1,12] p=0,1153	0,75 [0,52; 1,08] p=0,1176	-10,90% [-24,30%; 2,50%] p=0,1123	0,59 [0,37; 0,94] p=0,0270
Nicht-IgG	8/31 (25,8%)	NA [5,03; NA]	17/36 (47,2%)	5,58 [2,04; NA]	0,39 [0,14; 1,10] p=0,0729	0,55 [0,27; 1,09] p=0,0859	-21,40% [-43,80%; 1,00%] p=0,0613	0,46 [0,20; 1,08] p=0,0749
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2382								
Hochrisiko	35/123 (28,5%)	NA [33,18; NA]	57/132 (43,2%)	11,79 [5,58; 32,03]	0,52 [0,31; 0,88] p=0,0146	0,66 [0,47; 0,93] p=0,0168	-14,70% [-26,30%; -3,10%] p=0,0130	0,44 [0,29; 0,68] p=0,0002
Standardrisiko	25/69 (36,2%)	33,97 [11,14; NA]	30/70 (42,9%)	10,81 [2,56; NA]	0,76 [0,38; 1,50] p=0,4262	0,84 [0,56; 1,28] p=0,4263	-6,60% [-22,80%; 9,60%] p=0,4233	0,68 [0,40; 1,17] p=0,1612
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,1292								
$\leq 30\%$	46/133 (34,6%)	33,97 [28,81; NA]	53/121 (43,8%)	16,95 [5,58; NA]	0,68 [0,41; 1,13] p=0,1333	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1338	-9,20% [-21,20%; 2,80%] p=0,1316	0,58 [0,39; 0,87] p=0,0082
$>30\% - <60\%$	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	22/44 (50,0%)	2,30 [1,18; NA]	0,24 [0,08; 0,70] p=0,0073	0,39 [0,18; 0,84] p=0,0167	-30,60% [-50,90%; -10,40%] p=0,0031	0,27 [0,11; 0,66] p=0,0044
$\geq 60\%$	9/42 (21,4%)	NA [33,18; NA]	12/43 (27,9%)	32,03 [2,99; 32,03]	0,70 [0,26; 1,90] p=0,4913	0,77 [0,36; 1,63] p=0,4914	-6,50% [-24,70%; 11,80%] p=0,4870	0,51 [0,21; 1,29] p=0,1548
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2076								
<60 ml/min/1,73 m ²	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	13/43 (30,2%)	NA [3,06; NA]	0,29 [0,07; 1,13] p=0,0656	0,37 [0,12; 1,17] p=0,0906	-19,10% [-37,30%; -1,00%] p=0,0388	0,29 [0,08; 1,02] p=0,0532

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	59/181 (32,6%)	33,97 [33,18; NA]	75/168 (44,6%)	11,11 [5,58; 32,03]	0,60 [0,39; 0,93] p=0,0210	0,73 [0,56; 0,95] p=0,0218	-12,00% [-22,20%; -1,90%] p=0,0201	0,53 [0,37; 0,74] p=0,0003
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1063								
Normal	59/184 (32,1%)	NA [33,18; NA]	72/171 (42,1%)	11,79 [5,75; NA]	0,65 [0,42; 1,00] p=0,0505	0,76 [0,58; 1,00] p=0,0514	-10,00% [-20,10%; 0,00%] p=0,0494	0,56 [0,39; 0,79] p=0,0010
Beeinträchtigt	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	16/40 (40,0%)	24,61 [2,50; NA]	0,21 [0,06; 0,84] p=0,0207	0,31 [0,10; 0,96] p=0,0426	-27,50% [-47,60%; -7,40%] p=0,0074	0,22 [0,06; 0,77] p=0,0177
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,4636								
Ja	32/103 (31,1%)	NA [33,97; NA]	35/96 (36,5%)	11,11 [3,38; NA]	0,79 [0,44; 1,42] p=0,4225	0,85 [0,58; 1,26] p=0,4220	-5,40% [-18,50%; 7,70%] p=0,4213	0,62 [0,38; 1,01] p=0,0568
Nein	30/105 (28,6%)	NA [33,18; NA]	53/115 (46,1%)	16,95 [3,06; NA]	0,47 [0,27; 0,82] p=0,0076	0,62 [0,43; 0,89] p=0,0095	-17,50% [-30,10%; -5,00%] p=0,0063	0,44 [0,28; 0,69] p=0,0004
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1983								
Ja	14/50 (28,0%)	NA [10,35; NA]	21/46 (45,7%)	2,33 [1,08; 11,11]	0,46 [0,20; 1,08] p=0,0741	0,61 [0,36; 1,06] p=0,0787	-17,70% [-36,70%; 1,40%] p=0,0690	0,31 [0,15; 0,65] p=0,0017
Nein	48/158 (30,4%)	NA [33,38; NA]	67/165 (40,6%)	18,86 [6,08; NA]	0,64 [0,40; 1,01] p=0,0554	0,75 [0,55; 1,01] p=0,0577	-10,20% [-20,60%; 0,10%] p=0,0533	0,55 [0,38; 0,81] p=0,0021
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1340								
Ja	9/30 (30,0%)	NA [3,84; NA]	16/33 (48,5%)	2,07 [1,05; 11,11]	0,46 [0,16; 1,28] p=0,1373	0,62 [0,32; 1,19] p=0,1477	-18,50% [-42,10%; 5,20%] p=0,1257	0,29 [0,12; 0,70] p=0,0057
Nein	53/178 (29,8%)	NA [33,38; NA]	72/178 (40,4%)	18,86 [6,08; NA]	0,62 [0,40; 0,97] p=0,0351	0,74 [0,55; 0,98] p=0,0368	-10,70% [-20,50%; -0,80%] p=0,0338	0,55 [0,38; 0,79] p=0,0011

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,4864								
Ja	60/203 (29,6%)	NA [33,38; NA]	85/205 (41,5%)	16,95 [5,78; NA]	0,59 [0,39; 0,89] p=0,0121	0,71 [0,55; 0,93] p=0,0131	-11,90% [-21,10%; -2,70%] p=0,0113	0,51 [0,36; 0,71] p<0,0001
Nein	2/5 (40,0%)	2,20 [1,71; NA]	3/6 (50,0%)	2,56 [0,89; NA]	0,67 [0,06; 7,35] p=0,7518	0,80 [0,21; 3,05] p=0,7439	-10,00% [-68,70%; 48,70%] p=0,7384	1,39 [0,23; 8,54] p=0,7209
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,4697								
Ja	3/8 (37,5%)	NA [0,23; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,85; NA]	1,40 [0,20; 10,03] p=0,7445	1,25 [0,34; 4,60] p=0,7370	7,50% [-36,50%; 51,50%] p=0,7381	0,94 [0,19; 4,68] p=0,9344
Nein	59/200 (29,5%)	NA [33,38; NA]	85/201 (42,3%)	11,79 [5,78; 32,03]	0,57 [0,38; 0,86] p=0,0077	0,70 [0,53; 0,91] p=0,0085	-12,80% [-22,10%; -3,50%] p=0,0071	0,49 [0,35; 0,69] p<0,0001
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,2896								
Ja	14/51 (27,5%)	NA [10,35; NA]	24/54 (44,4%)	5,82 [1,38; 24,61]	0,47 [0,21; 1,07] p=0,0715	0,62 [0,36; 1,06] p=0,0784	-17,00% [-35,00%; 1,10%] p=0,0649	0,35 [0,18; 0,70] p=0,0031
Nein	48/157 (30,6%)	NA [33,38; NA]	64/157 (40,8%)	17,84 [5,78; NA]	0,64 [0,40; 1,02] p=0,0598	0,75 [0,56; 1,01] p=0,0618	-10,20% [-20,70%; 0,30%] p=0,0580	0,56 [0,38; 0,81] p=0,0026
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,6032								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [0,23; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,85; NA]	1,56 [0,17; 14,65] p=0,7083	1,33 [0,32; 5,58] p=0,6936	10,00% [-41,50%; 61,50%] p=0,7034	0,95 [0,16; 5,73] p=0,9527
Nein	60/203 (29,6%)	NA [33,38; NA]	85/201 (42,3%)	11,79 [5,78; 32,03]	0,57 [0,38; 0,86] p=0,0077	0,70 [0,54; 0,91] p=0,0085	-12,70% [-22,00%; -3,50%] p=0,0071	0,50 [0,36; 0,70] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2680								
Ja	13/48 (27,1%)	NA [10,35; NA]	22/50 (44,0%)	5,82 [1,38; 24,61]	0,47 [0,20; 1,10] p=0,0822	0,62 [0,35; 1,08] p=0,0892	-16,90% [-35,60%; 1,70%] p=0,0752	0,34 [0,17; 0,70] p=0,0035
Nein	49/160 (30,6%)	NA [33,38; NA]	66/161 (41,0%)	17,84 [5,78; NA]	0,64 [0,40; 1,01] p=0,0531	0,75 [0,56; 1,01] p=0,0550	-10,40% [-20,80%; 0,10%] p=0,0513	0,56 [0,38; 0,81] p=0,0023
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1646								
0	35/114 (30,7%)	NA [33,18; NA]	58/121 (47,9%)	5,82 [2,10; 32,03]	0,48 [0,28; 0,82] p=0,0071	0,64 [0,46; 0,89] p=0,0086	-17,20% [-29,50%; -4,90%] p=0,0060	0,42 [0,28; 0,65] p<0,0001
≥ 1	27/94 (28,7%)	NA [28,81; NA]	30/90 (33,3%)	NA [10,81; NA]	0,81 [0,43; 1,51] p=0,5002	0,86 [0,56; 1,33] p=0,4996	-4,60% [-18,00%; 8,80%] p=0,4989	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1523
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4758								
Männlich	31/116 (26,7%)	NA [NA; NA]	43/124 (34,7%)	32,03 [11,11; NA]	0,69 [0,40; 1,19] p=0,1834	0,77 [0,52; 1,13] p=0,1861	-8,00% [-19,60%; 3,70%] p=0,1798	0,57 [0,36; 0,91] p=0,0186
Weiblich	31/92 (33,7%)	33,38 [23,46; NA]	45/87 (51,7%)	3,38 [1,38; 11,79]	0,47 [0,26; 0,87] p=0,0150	0,65 [0,46; 0,93] p=0,0168	-18,00% [-32,30%; -3,80%] p=0,0133	0,44 [0,28; 0,70] p=0,0006

Tabelle 4-190 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Obstipation) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	45/211 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,29; 0,83] p=0,0071	0,54 [0,34; 0,86] p=0,0090	-9,80% [-16,90%; -2,70%] p=0,0069	0,38 [0,23; 0,63] p=0,0002
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8283								
Weiß	17/157 (10,8%)	NA [NA; NA]	32/157 (20,4%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,25; 0,90] p=0,0199	0,53 [0,31; 0,92] p=0,0229	-9,60% [-17,50%; -1,60%] p=0,0186	0,36 [0,20; 0,66] p=0,0009
Andere	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	13/54 (24,1%)	NA [8,48; NA]	0,50 [0,18; 1,38] p=0,1792	0,57 [0,25; 1,31] p=0,1874	-10,30% [-25,20%; 4,50%] p=0,1707	0,41 [0,16; 1,03] p=0,0588
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1843								
Europa	11/128 (8,6%)	NA [NA; NA]	30/129 (23,3%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,15; 0,65] p=0,0014	0,37 [0,19; 0,70] p=0,0025	-14,70% [-23,40%; -5,90%] p=0,0010	0,26 [0,13; 0,53] p=0,0002
Nordamerika	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [17,35; NA]	1,79 [0,39; 8,22] p=0,4533	1,67 [0,43; 6,40] p=0,4566	6,30% [-9,90%; 22,40%] p=0,4476	1,02 [0,24; 4,33] p=0,9771
Andere	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0%)	NA [16,69; NA]	0,63 [0,23; 1,72] p=0,3703	0,69 [0,31; 1,55] p=0,3729	-7,30% [-23,20%; 8,50%] p=0,3646	0,48 [0,19; 1,17] p=0,1066
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,3946								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [10,05; NA]	8/28 (28,6%)	19,55 [2,20; NA]	0,33 [0,08; 1,40] p=0,1240	0,40 [0,12; 1,36] p=0,1435	-17,00% [-37,80%; 3,70%] p=0,1077	0,26 [0,07; 1,01] p=0,0510
DPd	21/182 (11,5%)	NA [NA; NA]	37/183 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,29; 0,92] p=0,0235	0,57 [0,35; 0,94] p=0,0262	-8,70% [-16,10%; -1,20%] p=0,0223	0,40 [0,23; 0,69] p=0,0009

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,7931								
1	6/68 (8,8%)	NA [NA; NA]	12/68 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,16; 1,28] p=0,1304	0,50 [0,20; 1,25] p=0,1400	-8,80% [-20,10%; 2,50%] p=0,1257	0,40 [0,15; 1,06] p=0,0654
2 oder 3	18/140 (12,9%)	NA [NA; NA]	33/143 (23,1%)	NA [19,55; NA]	0,49 [0,26; 0,92] p=0,0256	0,56 [0,33; 0,94] p=0,0289	-10,20% [-19,10%; -1,40%] p=0,0237	0,36 [0,20; 0,65] p=0,0006
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,1919								
I	13/136 (9,6%)	NA [NA; NA]	34/132 (25,8%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,15; 0,61] p=0,0005	0,37 [0,20; 0,67] p=0,0010	-16,20% [-25,10%; -7,30%] p=0,0004	0,27 [0,14; 0,51] p<0,0001
II	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	10/65 (15,4%)	NA [17,35; NA]	1,10 [0,42; 2,86] p=0,8457	1,08 [0,48; 2,42] p=0,8451	1,30% [-11,60%; 14,20%] p=0,8453	0,71 [0,29; 1,73] p=0,4499
III	1/12 (8,3%)	NA [2,56; NA]	1/14 (7,1%)	NA [2,00; NA]	1,18 [0,07; 21,18] p=0,9113	1,17 [0,08; 16,72] p=0,9096	1,20% [-19,50%; 21,80%] p=0,9100	0,88 [0,06; 14,17] p=0,9292
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,5349								
Ja	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	7/35 (20,0%)	NA [8,94; NA]	0,76 [0,24; 2,41] p=0,6383	0,80 [0,31; 2,06] p=0,6365	-4,10% [-21,20%; 13,00%] p=0,6391	0,50 [0,17; 1,47] p=0,2067
Nein	17/164 (10,4%)	NA [NA; NA]	38/176 (21,6%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,23; 0,78] p=0,0050	0,48 [0,28; 0,82] p=0,0067	-11,20% [-18,90%; -3,60%] p=0,0041	0,33 [0,18; 0,58] p=0,0002
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0999								
Niedrig	11/126 (8,7%)	NA [NA; NA]	32/129 (24,8%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,14; 0,61] p=0,0006	0,35 [0,19; 0,67] p=0,0014	-16,10% [-25,00%; -7,10%] p=0,0004	0,24 [0,12; 0,48] p<0,0001
Intermediär	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	11/52 (21,2%)	NA [17,35; NA]	0,78 [0,29; 2,08] p=0,6204	0,82 [0,37; 1,81] p=0,6198	-3,80% [-19,00%; 11,30%] p=0,6183	0,61 [0,25; 1,48] p=0,2749

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,15 [0,36; 12,76] p=0,3934	2,00 [0,40; 10,11] p=0,4017	6,70% [-8,40%; 21,80%] p=0,3865	1,36 [0,24; 7,61] p=0,7270
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4435								
IgG	13/100 (13,0%)	NA [NA; NA]	20/98 (20,4%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,27; 1,25] p=0,1630	0,64 [0,34; 1,21] p=0,1674	-7,40% [-17,80%; 2,90%] p=0,1606	0,46 [0,23; 0,94] p=0,0317
Nicht-IgG	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,23; 2,82] p=0,7262	0,83 [0,29; 2,35] p=0,7252	-3,30% [-21,60%; 15,00%] p=0,7225	0,80 [0,25; 2,54] p=0,7086
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9640								
Hochrisiko	15/123 (12,2%)	NA [NA; NA]	29/132 (22,0%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,25; 0,97] p=0,0394	0,56 [0,31; 0,98] p=0,0440	-9,80% [-18,90%; -0,60%] p=0,0358	0,37 [0,20; 0,69] p=0,0018
Standardrisiko	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	16/70 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,18; 1,11] p=0,0801	0,51 [0,23; 1,11] p=0,0884	-11,30% [-23,70%; 1,10%] p=0,0751	0,39 [0,16; 0,90] p=0,0284
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,8722								
≤30%	15/133 (11,3%)	NA [NA; NA]	26/121 (21,5%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,23; 0,93] p=0,0275	0,53 [0,29; 0,94] p=0,0310	-10,20% [-19,30%; -1,10%] p=0,0276	0,38 [0,20; 0,72] p=0,0031
>30% – <60%	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7%)	NA [9,63; NA]	0,36 [0,09; 1,45] p=0,1442	0,43 [0,13; 1,42] p=0,1651	-13,00% [-29,20%; 3,10%] p=0,1138	0,26 [0,07; 0,94] p=0,0396
≥60%	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	8/43 (18,6%)	NA [8,51; NA]	0,59 [0,18; 1,98] p=0,3937	0,64 [0,23; 1,80] p=0,3971	-6,70% [-21,90%; 8,50%] p=0,3878	0,46 [0,15; 1,42] p=0,1763
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6990								
<60 ml/min/1,73 m ²	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,13; 4,58] p=0,7843	0,80 [0,16; 4,05] p=0,7839	-1,90% [-15,00%; 11,30%] p=0,7776	0,53 [0,10; 2,92] p=0,4630

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	22/181 (12,2%)	NA [NA; NA]	41/168 (24,4%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,24; 0,76] p=0,0030	0,50 [0,31; 0,80] p=0,0039	-12,30% [-20,30%; -4,20%] p=0,0029	0,35 [0,21; 0,60] p<0,0001
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4738								
Normal	23/184 (12,5%)	NA [NA; NA]	39/171 (22,8%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,28; 0,85] p=0,0107	0,55 [0,34; 0,88] p=0,0124	-10,30% [-18,20%; -2,40%] p=0,0105	0,39 [0,23; 0,65] p=0,0003
Beeinträchtigt	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,18] p=0,1823	0,28 [0,04; 2,17] p=0,2220	-10,80% [-24,50%; 2,80%] p=0,1199	0,21 [0,03; 1,72] p=0,1447
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,4441								
Ja	13/103 (12,6%)	NA [NA; NA]	17/96 (17,7%)	NA [19,55; NA]	0,67 [0,31; 1,47] p=0,3175	0,71 [0,37; 1,39] p=0,3193	-5,10% [-15,10%; 4,90%] p=0,3174	0,45 [0,22; 0,94] p=0,0339
Nein	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	28/115 (24,3%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,17; 0,77] p=0,0073	0,43 [0,23; 0,82] p=0,0104	-13,90% [-23,70%; -4,10%] p=0,0055	0,32 [0,16; 0,64] p=0,0013
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6902								
Ja	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	13/46 (28,3%)	10,35 [2,99; NA]	0,48 [0,18; 1,30] p=0,1487	0,57 [0,26; 1,24] p=0,1552	-12,30% [-28,80%; 4,20%] p=0,1455	0,28 [0,11; 0,70] p=0,0065
Nein	16/158 (10,1%)	NA [NA; NA]	32/165 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,25; 0,89] p=0,0194	0,52 [0,30; 0,91] p=0,0227	-9,30% [-16,90%; -1,60%] p=0,0176	0,38 [0,21; 0,69] p=0,0016
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6122								
Ja	6/30 (20,0%)	NA [10,05; NA]	11/33 (33,3%)	10,35 [2,20; 19,55]	0,50 [0,16; 1,58] p=0,2375	0,60 [0,25; 1,42] p=0,2461	-13,30% [-34,90%; 8,20%] p=0,2248	0,24 [0,08; 0,70] p=0,0085

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	18/178 (10,1%)	NA [NA; NA]	34/178 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,26; 0,88] p=0,0165	0,53 [0,31; 0,90] p=0,0192	-9,00% [-16,30%; -1,70%] p=0,0155	0,39 [0,22; 0,69] p=0,0013
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,1748								
Ja	22/203 (10,8%)	NA [NA; NA]	43/205 (21,0%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,26; 0,80] p=0,0052	0,52 [0,32; 0,83] p=0,0065	-10,10% [-17,20%; -3,10%] p=0,0047	0,36 [0,21; 0,61] p=0,0001
Nein	2/5 (40,0%)	3,35 [2,79; NA]	2/6 (33,3%)	12,89 [6,24; 19,55]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,20 [0,25; 5,71] p=0,8188	6,70% [-50,50%; 63,80%] p=0,8192	2,56 [0,23; 29,12] p=0,4482
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9003								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [2,79; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,54; NA]	0,57 [0,04; 7,74] p=0,6801	0,63 [0,07; 5,71] p=0,6772	-7,50% [-41,30%; 26,30%] p=0,6633	0,43 [0,04; 4,72] p=0,4873
Nein	23/200 (11,5%)	NA [NA; NA]	43/201 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,28; 0,83] p=0,0076	0,54 [0,34; 0,86] p=0,0092	-9,90% [-17,10%; -2,70%] p=0,0070	0,37 [0,22; 0,62] p=0,0002
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9851								
Ja	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	13/54 (24,1%)	NA [6,24; NA]	0,59 [0,22; 1,56] p=0,2852	0,65 [0,29; 1,44] p=0,2899	-8,40% [-23,50%; 6,80%] p=0,2780	0,35 [0,14; 0,88] p=0,0255
Nein	16/157 (10,2%)	NA [NA; NA]	32/157 (20,4%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,23; 0,85] p=0,0122	0,50 [0,29; 0,87] p=0,0149	-10,20% [-18,10%; -2,30%] p=0,0113	0,36 [0,20; 0,67] p=0,0010
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9852								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,54; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9977

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	24/203 (11,8%)	NA [NA; NA]	43/201 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,29; 0,85] p=0,0098	0,55 [0,35; 0,88] p=0,0115	-9,60% [-16,80%; -2,40%] p=0,0092	0,39 [0,23; 0,64] p=0,0002
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,8122								
Ja	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0%)	NA [2,99; NA]	0,54 [0,19; 1,52] p=0,2409	0,61 [0,26; 1,41] p=0,2472	-9,40% [-24,90%; 6,10%] p=0,2333	0,33 [0,13; 0,87] p=0,0254
Nein	17/160 (10,6%)	NA [NA; NA]	33/161 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,24; 0,87] p=0,0149	0,52 [0,30; 0,89] p=0,0176	-9,90% [-17,70%; -2,00%] p=0,0138	0,38 [0,21; 0,68] p=0,0011
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4183								
0	16/114 (14,0%)	NA [NA; NA]	27/121 (22,3%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,29; 1,12] p=0,1016	0,63 [0,36; 1,10] p=0,1065	-8,30% [-18,10%; 1,50%] p=0,0972	0,45 [0,24; 0,83] p=0,0106
≥1	8/94 (8,5%)	NA [NA; NA]	18/90 (20,0%)	NA [19,55; NA]	0,37 [0,15; 0,91] p=0,0257	0,43 [0,20; 0,93] p=0,0320	-11,50% [-21,50%; -1,50%] p=0,0244	0,29 [0,13; 0,67] p=0,0040
Obstipation - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3202								
Männlich	14/116 (12,1%)	NA [NA; NA]	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,33; 1,40] p=0,2868	0,71 [0,38; 1,33] p=0,2897	-4,90% [-13,70%; 4,00%] p=0,2824	0,48 [0,24; 0,96] p=0,0375
Weiblich	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	24/87 (27,6%)	NA [16,69; NA]	0,32 [0,14; 0,72] p=0,0045	0,39 [0,20; 0,78] p=0,0070	-16,70% [-28,10%; -5,40%] p=0,0039	0,28 [0,13; 0,59] p=0,0009

DiarrhoeTabelle 4-191 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Diarrhoe)* – *Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	64/208 (30,8%)	NA [NA; NA]	60/211 (28,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,74; 1,73] p=0,5555	1,09 [0,81; 1,47] p=0,5583	2,60% [-6,10%; 11,40%] p=0,5569	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9402
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4806								
Weiß	48/157 (30,6%)	NA [NA; NA]	47/157 (29,9%)	NA [29,21; NA]	1,03 [0,64; 1,67] p=0,9024	1,02 [0,73; 1,43] p=0,9022	0,60% [-9,50%; 10,80%] p=0,9022	0,91 [0,61; 1,37] p=0,6631
Andere	16/51 (31,4%)	NA [12,55; NA]	13/54 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,61; 3,41] p=0,4054	1,30 [0,70; 2,43] p=0,4054	7,30% [-9,80%; 24,40%] p=0,4027	1,23 [0,59; 2,56] p=0,5818
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2405								
Europa	33/128 (25,8%)	NA [NA; NA]	40/129 (31,0%)	NA [29,21; NA]	0,77 [0,45; 1,33] p=0,3538	0,83 [0,56; 1,23] p=0,3544	-5,20% [-16,20%; 5,80%] p=0,3520	0,77 [0,48; 1,22] p=0,2689
Nordamerika	12/32 (37,5%)	NA [2,56; NA]	9/32 (28,1%)	NA [2,00; NA]	1,53 [0,54; 4,39] p=0,4281	1,33 [0,65; 2,72] p=0,4284	9,40% [-13,50%; 32,30%] p=0,4222	1,09 [0,46; 2,61] p=0,8437
Andere	19/48 (39,6%)	NA [5,58; NA]	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	2,32 [0,96; 5,63] p=0,0603	1,80 [0,96; 3,37] p=0,0668	17,60% [-0,40%; 35,60%] p=0,0552	1,59 [0,76; 3,35] p=0,2222
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0350								
PVd	7/26 (26,9%)	NA [2,73; NA]	14/28 (50,0%)	1,48 [0,89; NA]	0,37 [0,12; 1,15] p=0,0851	0,54 [0,26; 1,12] p=0,0982	-23,10% [-48,20%; 2,10%] p=0,0724	0,52 [0,21; 1,32] p=0,1702

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
DPd	57/182 (31,3%)	NA [NA; NA]	46/183 (25,1%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,86; 2,15] p=0,1901	1,25 [0,90; 1,73] p=0,1914	6,20% [-3,00%; 15,40%] p=0,1885	1,13 [0,76; 1,66] p=0,5484
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,8703								
1	16/68 (23,5%)	NA [NA; NA]	17/68 (25,0%)	NA [29,21; NA]	0,92 [0,42; 2,02] p=0,8420	0,94 [0,52; 1,71] p=0,8415	-1,50% [-15,90%; 12,90%] p=0,8414	0,89 [0,45; 1,76] p=0,7350
2 oder 3	48/140 (34,3%)	NA [NA; NA]	43/143 (30,1%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,74; 2,00] p=0,4486	1,14 [0,81; 1,60] p=0,4484	4,20% [-6,70%; 15,10%] p=0,4475	1,01 [0,67; 1,52] p=0,9776
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,1411								
I	49/136 (36,0%)	NA [NA; NA]	38/132 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,83; 2,33] p=0,2064	1,25 [0,88; 1,77] p=0,2083	7,20% [-3,90%; 18,40%] p=0,2038	1,22 [0,80; 1,87] p=0,3547
II	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	16/65 (24,6%)	NA [8,74; NA]	0,77 [0,33; 1,79] p=0,5380	0,81 [0,42; 1,57] p=0,5382	-4,60% [-19,20%; 9,90%] p=0,5345	0,61 [0,28; 1,31] p=0,2043
III	3/12 (25,0%)	NA [0,23; NA]	6/14 (42,9%)	1,22 [0,92; NA]	0,44 [0,08; 2,39] p=0,3495	0,58 [0,18; 1,84] p=0,3590	-17,90% [-53,50%; 17,80%] p=0,3265	0,51 [0,13; 2,06] p=0,3464
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2592								
Ja	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	9/35 (25,7%)	NA [2,00; NA]	0,64 [0,22; 1,89] p=0,4213	0,71 [0,30; 1,64] p=0,4201	-7,50% [-26,00%; 10,90%] p=0,4230	0,65 [0,25; 1,70] p=0,3815
Nein	56/164 (34,1%)	NA [NA; NA]	51/176 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,80; 2,01] p=0,3058	1,18 [0,86; 1,61] p=0,3057	5,20% [-4,70%; 15,00%] p=0,3051	1,06 [0,73; 1,55] p=0,7543
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,1320								
Niedrig	42/126 (33,3%)	NA [NA; NA]	45/129 (34,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,56; 1,57] p=0,7944	0,96 [0,68; 1,34] p=0,7941	-1,60% [-13,20%; 10,10%] p=0,7940	0,84 [0,55; 1,29] p=0,4343

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	12/52 (23,1%)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1%)	NA [29,21; NA]	1,00 [0,40; 2,49] p=1,0000	1,00 [0,50; 2,02] p=1,0000	0,00% [-16,20%; 16,20%] p=1,0000	0,88 [0,39; 1,96] p=0,7527
Hoch	10/30 (33,3%)	NA [2,50; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	4,50 [1,09; 18,50] p=0,0296	3,33 [1,02; 10,92] p=0,0468	23,30% [3,30%; 43,30%] p=0,0222	3,47 [0,95; 12,65] p=0,0596
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8699								
IgG	34/100 (34,0%)	NA [NA; NA]	31/98 (31,6%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,61; 2,02] p=0,7235	1,07 [0,72; 1,60] p=0,7230	2,40% [-10,70%; 15,40%] p=0,7227	1,02 [0,63; 1,67] p=0,9242
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,22; 3,77] p=0,9068	0,93 [0,27; 3,16] p=0,9062	-1,00% [-17,30%; 15,40%] p=0,9059	0,90 [0,24; 3,38] p=0,8778
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6096								
Hochrisiko	36/123 (29,3%)	NA [NA; NA]	33/132 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,71; 2,16] p=0,4442	1,17 [0,78; 1,75] p=0,4438	4,30% [-6,70%; 15,20%] p=0,4436	1,07 [0,66; 1,72] p=0,7851
Standardrisiko	26/69 (37,7%)	NA [7,16; NA]	27/70 (38,6%)	NA [2,99; NA]	0,96 [0,49; 1,91] p=0,9143	0,98 [0,64; 1,49] p=0,9140	-0,90% [-17,00%; 15,30%] p=0,9139	0,88 [0,51; 1,52] p=0,6519
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,6363								
≤30%	45/133 (33,8%)	NA [NA; NA]	42/121 (34,7%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,57; 1,62] p=0,8834	0,97 [0,69; 1,37] p=0,8831	-0,90% [-12,60%; 10,80%] p=0,8832	0,88 [0,58; 1,35] p=0,5629
>30% – <60%	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,33; 2,97] p=0,9882	0,99 [0,42; 2,32] p=0,9881	-0,10% [-19,40%; 19,10%] p=0,9881	0,93 [0,35; 2,46] p=0,8888
≥60%	12/42 (28,6%)	NA [5,58; NA]	8/43 (18,6%)	NA [29,21; NA]	1,75 [0,63; 4,85] p=0,2816	1,54 [0,70; 3,37] p=0,2854	10,00% [-8,00%; 27,90%] p=0,2763	1,42 [0,58; 3,48] p=0,4467

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5959								
<60 ml/min/1,73 m ²	7/27 (25,9%)	NA [3,42; NA]	12/43 (27,9%)	NA [2,83; NA]	0,90 [0,30; 2,69] p=0,8571	0,93 [0,42; 2,06] p=0,8565	-2,00% [-23,30%; 19,30%] p=0,8552	0,78 [0,31; 2,00] p=0,6085
≥60 ml/min/1,73 m ²	57/181 (31,5%)	NA [NA; NA]	48/168 (28,6%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,73; 1,82] p=0,5528	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5529	2,90% [-6,70%; 12,50%] p=0,5517	1,02 [0,69; 1,50] p=0,9280
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6538								
Normal	57/184 (31,0%)	NA [NA; NA]	49/171 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6332	1,08 [0,79; 1,49] p=0,6331	2,30% [-7,20%; 11,80%] p=0,6323	1,01 [0,69; 1,48] p=0,9764
Beeinträchtigt	7/24 (29,2%)	NA [6,04; NA]	11/40 (27,5%)	NA [2,00; NA]	1,09 [0,35; 3,33] p=0,8867	1,06 [0,48; 2,36] p=0,8855	1,70% [-21,20%; 24,50%] p=0,8863	0,88 [0,34; 2,30] p=0,7959
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5621								
Ja	36/103 (35,0%)	NA [10,55; NA]	27/96 (28,1%)	NA [29,21; NA]	1,37 [0,75; 2,51] p=0,3021	1,24 [0,82; 1,88] p=0,3040	6,80% [-6,00%; 19,70%] p=0,2986	1,07 [0,65; 1,77] p=0,7892
Nein	28/105 (26,7%)	NA [NA; NA]	33/115 (28,7%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,50; 1,63] p=0,7376	0,93 [0,60; 1,43] p=0,7373	-2,00% [-13,90%; 9,80%] p=0,7367	0,87 [0,52; 1,44] p=0,5833
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1495								
Ja	15/50 (30,0%)	NA [3,68; NA]	18/46 (39,1%)	3,91 [1,58; NA]	0,67 [0,29; 1,55] p=0,3493	0,77 [0,44; 1,34] p=0,3490	-9,10% [-28,10%; 9,80%] p=0,3458	0,69 [0,34; 1,38] p=0,2920
Nein	49/158 (31,0%)	NA [NA; NA]	42/165 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,81; 2,14] p=0,2677	1,22 [0,86; 1,73] p=0,2683	5,60% [-4,20%; 15,40%] p=0,2667	1,10 [0,73; 1,66] p=0,6534

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2528								
Ja	10/30 (33,3%)	NA [1,71; NA]	13/33 (39,4%)	2,27 [1,18; NA]	0,77 [0,27; 2,16] p=0,6206	0,85 [0,44; 1,64] p=0,6197	-6,10% [-29,80%; 17,70%] p=0,6165	0,68 [0,29; 1,58] p=0,3674
Nein	54/178 (30,3%)	NA [NA; NA]	47/178 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,77; 1,93] p=0,4112	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4113	3,90% [-5,40%; 13,30%] p=0,4101	1,06 [0,72; 1,57] p=0,7723
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,3054								
Ja	63/203 (31,0%)	NA [NA; NA]	56/205 (27,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,78; 1,84] p=0,4094	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4095	3,70% [-5,10%; 12,50%] p=0,4085	1,02 [0,71; 1,47] p=0,9016
Nein	1/5 (20,0%)	NA [0,26; NA]	4/6 (66,7%)	1,58 [0,89; NA]	0,13 [0,01; 2,00] p=0,1400	0,30 [0,05; 1,89] p=0,2002	-46,70% [-98,20%; 4,80%] p=0,0757	0,45 [0,05; 4,10] p=0,4753
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,4746								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,26; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,05; NA]	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	2,50 [0,27; 22,86] p=0,4171	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049	2,47 [0,22; 27,41] p=0,4610
Nein	62/200 (31,0%)	NA [NA; NA]	59/201 (29,4%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,71; 1,66] p=0,7198	1,06 [0,78; 1,42] p=0,7195	1,60% [-7,30%; 10,60%] p=0,7194	0,95 [0,67; 1,36] p=0,7933
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1107								
Ja	14/51 (27,5%)	NA [4,60; NA]	20/54 (37,0%)	NA [1,91; NA]	0,64 [0,28; 1,47] p=0,2964	0,74 [0,42; 1,30] p=0,2994	-9,60% [-27,40%; 8,20%] p=0,2905	0,68 [0,34; 1,35] p=0,2705
Nein	50/157 (31,8%)	NA [NA; NA]	40/157 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,84; 2,23] p=0,2128	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2141	6,40% [-3,60%; 16,30%] p=0,2109	1,14 [0,75; 1,73] p=0,5349

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,7585								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [2,50; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,05; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,48 [0,09; 23,88] p=0,7827
Nein	63/203 (31,0%)	NA [NA; NA]	59/201 (29,4%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,71; 1,66] p=0,7132	1,06 [0,79; 1,42] p=0,7130	1,70% [-7,30%; 10,60%] p=0,7128	0,96 [0,67; 1,38] p=0,8353
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1902								
Ja	13/48 (27,1%)	NA [4,60; NA]	17/50 (34,0%)	NA [1,91; NA]	0,72 [0,30; 1,71] p=0,4600	0,80 [0,43; 1,46] p=0,4604	-6,90% [-25,10%; 11,30%] p=0,4558	0,70 [0,34; 1,46] p=0,3422
Nein	51/160 (31,9%)	NA [NA; NA]	43/161 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,79; 2,08] p=0,3098	1,19 [0,85; 1,68] p=0,3104	5,20% [-4,80%; 15,10%] p=0,3084	1,10 [0,73; 1,65] p=0,6559
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3472								
0	39/114 (34,2%)	NA [NA; NA]	33/121 (27,3%)	NA [29,21; NA]	1,39 [0,80; 2,42] p=0,2499	1,25 [0,85; 1,85] p=0,2505	6,90% [-4,80%; 18,70%] p=0,2484	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6145
≥1	25/94 (26,6%)	NA [NA; NA]	27/90 (30,0%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,45; 1,61] p=0,6092	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6085	-3,40% [-16,40%; 9,60%] p=0,6082	0,82 [0,47; 1,42] p=0,4764
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7566								
Männlich	37/116 (31,9%)	NA [NA; NA]	36/124 (29,0%)	NA [29,21; NA]	1,15 [0,66; 1,99] p=0,6305	1,10 [0,75; 1,61] p=0,6299	2,90% [-8,80%; 14,50%] p=0,6299	0,92 [0,58; 1,45] p=0,7063
Weiblich	27/92 (29,3%)	NA [NA; NA]	24/87 (27,6%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,57; 2,09] p=0,7947	1,06 [0,67; 1,69] p=0,7942	1,80% [-11,50%; 15,00%] p=0,7940	1,07 [0,62; 1,86] p=0,8119

Tabelle 4-192 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Diarrhoe)* – *Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	48/208 (23,1%)	NA [NA; NA]	44/211 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,72; 1,82] p=0,5534	1,12 [0,78; 1,61] p=0,5551	2,40% [-5,60%; 10,40%] p=0,5537	0,84 [0,56; 1,27] p=0,4167
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7738								
Weiß	36/157 (22,9%)	NA [NA; NA]	33/157 (21,0%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,66; 1,91] p=0,6831	1,09 [0,72; 1,66] p=0,6828	1,90% [-7,20%; 11,10%] p=0,6826	0,80 [0,50; 1,28] p=0,3515
Andere	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]	11/54 (20,4%)	NA [16,79; NA]	1,20 [0,48; 3,04] p=0,6971	1,16 [0,56; 2,38] p=0,6960	3,20% [-12,70%; 19,00%] p=0,6959	0,93 [0,41; 2,11] p=0,8576
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4134								
Europa	23/128 (18,0%)	NA [NA; NA]	27/129 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,45; 1,54] p=0,5495	0,86 [0,52; 1,42] p=0,5494	-3,00% [-12,60%; 6,70%] p=0,5484	0,65 [0,37; 1,14] p=0,1352
Nordamerika	10/32 (31,3%)	NA [9,33; NA]	8/32 (25,0%)	NA [2,92; NA]	1,36 [0,46; 4,08] p=0,5812	1,25 [0,57; 2,75] p=0,5799	6,30% [-15,70%; 28,20%] p=0,5773	0,80 [0,31; 2,05] p=0,6465
Andere	15/48 (31,3%)	NA [16,85; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,81; 5,33] p=0,1293	1,74 [0,84; 3,59] p=0,1360	13,30% [-3,60%; 30,10%] p=0,1242	1,30 [0,57; 2,98] p=0,5315
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0514								
PVd	5/26 (19,2%)	NA [7,29; NA]	10/28 (35,7%)	10,81 [1,64; NA]	0,43 [0,12; 1,49] p=0,1807	0,54 [0,21; 1,37] p=0,1927	-16,50% [-39,80%; 6,90%] p=0,1662	0,36 [0,12; 1,08] p=0,0690
DPd	43/182 (23,6%)	NA [NA; NA]	34/183 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,82; 2,25] p=0,2380	1,27 [0,85; 1,90] p=0,2393	5,00% [-3,30%; 13,40%] p=0,2365	0,96 [0,61; 1,51] p=0,8659

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,7484								
1	14/68 (20,6%)	NA [NA; NA]	13/68 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,47; 2,55] p=0,8304	1,08 [0,55; 2,12] p=0,8299	1,50% [-11,90%; 14,90%] p=0,8298	0,92 [0,43; 1,96] p=0,8298
2 oder 3	34/140 (24,3%)	NA [NA; NA]	31/143 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,67; 2,02] p=0,6028	1,12 [0,73; 1,72] p=0,6024	2,60% [-7,20%; 12,40%] p=0,6021	0,78 [0,47; 1,26] p=0,3078
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,2994								
I	36/136 (26,5%)	NA [NA; NA]	28/132 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,76; 2,35] p=0,3137	1,25 [0,81; 1,92] p=0,3149	5,30% [-4,90%; 15,40%] p=0,3113	1,03 [0,63; 1,69] p=0,9127
II	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	13/65 (20,0%)	NA [11,50; NA]	0,71 [0,28; 1,79] p=0,4651	0,75 [0,35; 1,63] p=0,4664	-5,00% [-18,30%; 8,30%] p=0,4603	0,45 [0,19; 1,06] p=0,0671
III	3/12 (25,0%)	NA [2,40; NA]	3/14 (21,4%)	NA [1,64; NA]	1,22 [0,20; 7,59] p=0,8327	1,17 [0,29; 4,74] p=0,8294	3,60% [-29,00%; 36,20%] p=0,8299	0,72 [0,14; 3,61] p=0,6907
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,1638								
Ja	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,10; 1,98] p=0,2775	0,48 [0,12; 1,86] p=0,2867	-7,50% [-21,20%; 6,30%] p=0,2881	0,35 [0,08; 1,50] p=0,1578
Nein	45/164 (27,4%)	NA [NA; NA]	39/176 (22,2%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,81; 2,18] p=0,2600	1,24 [0,85; 1,80] p=0,2605	5,30% [-3,90%; 14,50%] p=0,2596	0,92 [0,60; 1,42] p=0,7107
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,1435								
Niedrig	32/126 (25,4%)	NA [NA; NA]	37/129 (28,7%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,49; 1,47] p=0,5557	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5555	-3,30% [-14,20%; 7,60%] p=0,5545	0,68 [0,42; 1,08] p=0,1047
Intermediär	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,53; 4,89] p=0,4047	1,50 [0,57; 3,91] p=0,4072	5,80% [-7,70%; 19,20%] p=0,4008	1,11 [0,39; 3,13] p=0,8425

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [7,29; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	8,83 [1,01; 76,96] p=0,0238	7,00 [0,92; 53,47] p=0,0607	20,00% [3,60%; 36,40%] p=0,0171	4,55 [0,55; 38,02] p=0,1615
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7393								
IgG	25/100 (25,0%)	NA [NA; NA]	25/98 (25,5%)	NA [16,79; NA]	0,97 [0,51; 1,85] p=0,9343	0,98 [0,61; 1,58] p=0,9342	-0,50% [-12,60%; 11,60%] p=0,9342	0,75 [0,43; 1,31] p=0,3142
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,22; 6,31] p=0,8488	1,16 [0,25; 5,34] p=0,8477	1,30% [-12,40%; 15,10%] p=0,8484	1,02 [0,20; 5,09] p=0,9849
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5814								
Hochrisiko	28/123 (22,8%)	NA [NA; NA]	24/132 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,72; 2,44] p=0,3651	1,25 [0,77; 2,04] p=0,3654	4,60% [-5,30%; 14,50%] p=0,3648	0,91 [0,53; 1,57] p=0,7350
Standardrisiko	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	20/70 (28,6%)	NA [10,81; NA]	0,88 [0,42; 1,86] p=0,7434	0,91 [0,53; 1,57] p=0,7427	-2,50% [-17,30%; 12,30%] p=0,7423	0,72 [0,38; 1,37] p=0,3181
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,7014								
≤30%	34/133 (25,6%)	NA [NA; NA]	33/121 (27,3%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,52; 1,60] p=0,7580	0,94 [0,62; 1,41] p=0,7575	-1,70% [-12,60%; 9,20%] p=0,7578	0,73 [0,45; 1,17] p=0,1917
>30% – <60%	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,44; 5,25] p=0,5088	1,42 [0,51; 3,99] p=0,5068	5,70% [-11,50%; 22,90%] p=0,5149	0,99 [0,32; 3,11] p=0,9905
≥60%	8/42 (19,0%)	NA [23,16; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,53; 5,99] p=0,3449	1,64 [0,58; 4,60] p=0,3492	7,40% [-7,80%; 22,70%] p=0,3406	1,08 [0,35; 3,33] p=0,8952
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5947								
<60 ml/min/1,73 m ²	6/27 (22,2%)	NA [16,85; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,50; 6,16] p=0,3750	1,59 [0,57; 4,43] p=0,3731	8,30% [-10,50%; 27,10%] p=0,3885	1,14 [0,36; 3,58] p=0,8177

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	42/181 (23,2%)	NA [NA; NA]	38/168 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,63; 1,70] p=0,8967	1,03 [0,70; 1,51] p=0,8966	0,60% [-8,20%; 9,40%] p=0,8965	0,78 [0,50; 1,21] p=0,2680
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4487								
Normal	42/184 (22,8%)	NA [NA; NA]	34/171 (19,9%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,72; 1,98] p=0,5000	1,15 [0,77; 1,72] p=0,5003	2,90% [-5,60%; 11,50%] p=0,4983	0,89 [0,56; 1,40] p=0,6137
Beeinträchtigt	6/24 (25,0%)	NA [16,10; NA]	10/40 (25,0%)	NA [2,96; NA]	1,00 [0,31; 3,22] p=1,0000	1,00 [0,42; 2,40] p=1,0000	0,00% [-21,90%; 21,90%] p=1,0000	0,66 [0,24; 1,84] p=0,4263
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5768								
Ja	28/103 (27,2%)	NA [NA; NA]	20/96 (20,8%)	NA [16,79; NA]	1,42 [0,74; 2,73] p=0,2966	1,30 [0,79; 2,16] p=0,2988	6,40% [-5,50%; 18,20%] p=0,2925	0,86 [0,48; 1,53] p=0,6001
Nein	20/105 (19,0%)	NA [NA; NA]	24/115 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,46; 1,73] p=0,7364	0,91 [0,54; 1,55] p=0,7361	-1,80% [-12,40%; 8,70%] p=0,7353	0,73 [0,40; 1,33] p=0,3075
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2973								
Ja	10/50 (20,0%)	NA [23,16; NA]	10/46 (21,7%)	16,79 [10,81; NA]	0,90 [0,34; 2,41] p=0,8348	0,92 [0,42; 2,01] p=0,8340	-1,70% [-18,00%; 14,50%] p=0,8341	0,52 [0,21; 1,32] p=0,1689
Nein	38/158 (24,1%)	NA [NA; NA]	34/165 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,72; 2,06] p=0,4579	1,17 [0,78; 1,75] p=0,4578	3,40% [-5,60%; 12,50%] p=0,4573	0,90 [0,56; 1,43] p=0,6522
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7340								
Ja	8/30 (26,7%)	NA [4,04; NA]	7/33 (21,2%)	16,79 [2,83; NA]	1,35 [0,42; 4,32] p=0,6145	1,26 [0,52; 3,05] p=0,6126	5,50% [-15,60%; 26,50%] p=0,6123	0,69 [0,24; 1,98] p=0,4929

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	40/178 (22,5%)	NA [NA; NA]	37/178 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,67; 1,83] p=0,6998	1,08 [0,73; 1,61] p=0,6995	1,70% [-6,90%; 10,20%] p=0,6993	0,83 [0,53; 1,31] p=0,4270
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,2784								
Ja	47/203 (23,2%)	NA [NA; NA]	40/205 (19,5%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,77; 2,00] p=0,3700	1,19 [0,82; 1,73] p=0,3704	3,60% [-4,30%; 11,60%] p=0,3690	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5564
Nein	1/5 (20,0%)	NA [2,76; NA]	4/6 (66,7%)	2,92 [1,58; NA]	0,13 [0,01; 2,00] p=0,1400	0,30 [0,05; 1,89] p=0,2002	-46,70% [-98,20%; 4,80%] p=0,0757	0,31 [0,04; 2,83] p=0,3018
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,4456								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [2,76; NA]	1/10 (10,0%)	NA [5,88; NA]	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	2,50 [0,27; 22,86] p=0,4171	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049	1,47 [0,12; 17,97] p=0,7633
Nein	46/200 (23,0%)	NA [NA; NA]	43/201 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,69; 1,76] p=0,6990	1,07 [0,74; 1,55] p=0,6987	1,60% [-6,50%; 9,70%] p=0,6986	0,80 [0,53; 1,22] p=0,2976
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1629								
Ja	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	12/54 (22,2%)	NA [16,79; NA]	0,75 [0,29; 1,97] p=0,5599	0,79 [0,37; 1,72] p=0,5598	-4,60% [-19,80%; 10,70%] p=0,5564	0,49 [0,20; 1,20] p=0,1183
Nein	39/157 (24,8%)	NA [NA; NA]	32/157 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,76; 2,19] p=0,3458	1,22 [0,81; 1,84] p=0,3465	4,50% [-4,80%; 13,70%] p=0,3443	0,95 [0,60; 1,53] p=0,8489
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,7212								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [23,16; NA]	1/10 (10,0%)	NA [5,88; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	0,61 [0,03; 12,99] p=0,7530

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	47/203 (23,2%)	NA [NA; NA]	43/201 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,69; 1,77] p=0,6712	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6710	1,80% [-6,40%; 9,90%] p=0,6707	0,81 [0,54; 1,23] p=0,3247
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3490								
Ja	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	9/50 (18,0%)	NA [16,79; NA]	0,91 [0,32; 2,60] p=0,8624	0,93 [0,39; 2,20] p=0,8617	-1,30% [-16,30%; 13,70%] p=0,8616	0,54 [0,20; 1,43] p=0,2116
Nein	40/160 (25,0%)	NA [NA; NA]	35/161 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,71; 2,01] p=0,4907	1,15 [0,77; 1,71] p=0,4906	3,30% [-6,00%; 12,50%] p=0,4897	0,91 [0,57; 1,43] p=0,6686
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4117								
0	30/114 (26,3%)	NA [NA; NA]	25/121 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,75; 2,51] p=0,3072	1,27 [0,80; 2,03] p=0,3079	5,70% [-5,20%; 16,50%] p=0,3063	0,94 [0,55; 1,60] p=0,8143
≥1	18/94 (19,1%)	NA [NA; NA]	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,43; 1,82] p=0,7406	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7400	-2,00% [-13,60%; 9,60%] p=0,7400	0,69 [0,36; 1,33] p=0,2690
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8133								
Männlich	28/116 (24,1%)	NA [NA; NA]	26/124 (21,0%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,65; 2,20] p=0,5575	1,15 [0,72; 1,84] p=0,5570	3,20% [-7,40%; 13,80%] p=0,5571	0,77 [0,45; 1,31] p=0,3341
Weiblich	20/92 (21,7%)	NA [NA; NA]	18/87 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,52; 2,18] p=0,8641	1,05 [0,60; 1,85] p=0,8638	1,00% [-10,90%; 13,00%] p=0,8637	0,89 [0,47; 1,69] p=0,7224

Tabelle 4-193 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Diarrhoe) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	72/208 (34,6%)	34,00 [28,52; NA]	56/211 (26,5%)	NA [22,96; NA]	1,47 [0,97; 2,23] p=0,0704	1,31 [0,98; 1,75] p=0,0717	8,20% [-0,60%; 17,00%] p=0,0693	1,00 [0,70; 1,43] p=0,9808
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9347								
Weiß	54/157 (34,4%)	NA [28,52; NA]	41/157 (26,1%)	NA [17,68; NA]	1,48 [0,91; 2,41] p=0,1108	1,32 [0,94; 1,85] p=0,1128	8,30% [-1,80%; 18,40%] p=0,1088	1,03 [0,68; 1,55] p=0,8857
Andere	18/51 (35,3%)	34,00 [11,20; NA]	15/54 (27,8%)	NA [6,04; NA]	1,42 [0,62; 3,24] p=0,4092	1,27 [0,72; 2,24] p=0,4089	7,50% [-10,20%; 25,30%] p=0,4063	0,98 [0,49; 1,96] p=0,9536
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3795								
Europa	43/128 (33,6%)	NA [23,13; NA]	36/129 (27,9%)	NA [17,68; NA]	1,31 [0,77; 2,22] p=0,3241	1,20 [0,83; 1,74] p=0,3247	5,70% [-5,60%; 17,00%] p=0,3224	0,98 [0,63; 1,54] p=0,9396
Nordamerika	12/32 (37,5%)	33,64 [8,97; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	4,20 [1,18; 14,94] p=0,0219	3,00 [1,08; 8,32] p=0,0348	25,00% [4,70%; 45,30%] p=0,0159	2,13 [0,68; 6,66] p=0,1929
Andere	17/48 (35,4%)	34,00 [12,45; NA]	16/50 (32,0%)	NA [6,57; NA]	1,17 [0,50; 2,69] p=0,7219	1,11 [0,64; 1,93] p=0,7207	3,40% [-15,30%; 22,10%] p=0,7205	0,82 [0,41; 1,64] p=0,5831
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,8037								
PVd	8/26 (30,8%)	NA [3,65; NA]	6/28 (21,4%)	NA [5,68; NA]	1,63 [0,48; 5,57] p=0,4381	1,44 [0,58; 3,58] p=0,4379	9,30% [-14,00%; 32,70%] p=0,4332	1,25 [0,43; 3,63] p=0,6804
DPd	64/182 (35,2%)	34,00 [28,52; NA]	50/183 (27,3%)	NA [22,96; NA]	1,44 [0,92; 2,25] p=0,1065	1,29 [0,95; 1,75] p=0,1081	7,80% [-1,60%; 17,30%] p=0,1048	1,00 [0,69; 1,45] p=0,9947

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,7093								
1	22/68 (32,4%)	NA [22,21; NA]	17/68 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,68; 3,03] p=0,3449	1,29 [0,76; 2,21] p=0,3460	7,40% [-7,80%; 22,50%] p=0,3415	1,13 [0,60; 2,12] p=0,7168
2 oder 3	50/140 (35,7%)	33,64 [22,96; NA]	39/143 (27,3%)	NA [11,40; NA]	1,48 [0,89; 2,46] p=0,1269	1,31 [0,93; 1,85] p=0,1287	8,40% [-2,30%; 19,20%] p=0,1249	0,96 [0,63; 1,46] p=0,8441
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9471								
I	50/136 (36,8%)	34,00 [23,13; NA]	39/132 (29,5%)	NA [22,96; NA]	1,39 [0,83; 2,31] p=0,2105	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2122	7,20% [-4,00%; 18,50%] p=0,2079	1,00 [0,66; 1,53] p=0,9965
II	20/60 (33,3%)	NA [5,65; NA]	15/65 (23,1%)	NA [6,57; NA]	1,67 [0,76; 3,67] p=0,2038	1,44 [0,82; 2,55] p=0,2062	10,30% [-5,50%; 26,00%] p=0,2010	1,10 [0,56; 2,16] p=0,7839
III	2/12 (16,7%)	NA [2,07; NA]	2/14 (14,3%)	NA [1,54; NA]	1,20 [0,14; 10,12] p=0,8693	1,17 [0,19; 7,07] p=0,8668	2,40% [-25,60%; 30,30%] p=0,8673	0,69 [0,09; 5,00] p=0,7090
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,8879								
Ja	14/44 (31,8%)	NA [3,55; NA]	9/35 (25,7%)	22,96 [5,68; NA]	1,35 [0,50; 3,62] p=0,5556	1,24 [0,61; 2,52] p=0,5566	6,10% [-13,90%; 26,10%] p=0,5492	1,03 [0,44; 2,40] p=0,9519
Nein	58/164 (35,4%)	34,00 [28,52; NA]	47/176 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,95; 2,38] p=0,0846	1,32 [0,96; 1,82] p=0,0858	8,70% [-1,20%; 18,50%] p=0,0836	1,00 [0,68; 1,48] p=0,9845
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,1724								
Niedrig	49/126 (38,9%)	34,00 [22,21; NA]	32/129 (24,8%)	NA [NA; NA]	1,93 [1,13; 3,30] p=0,0159	1,57 [1,08; 2,27] p=0,0178	14,10% [2,80%; 25,40%] p=0,0147	1,31 [0,83; 2,04] p=0,2427
Intermediär	18/52 (34,6%)	NA [10,25; NA]	18/52 (34,6%)	17,68 [5,75; NA]	1,00 [0,45; 2,24] p=1,0000	1,00 [0,59; 1,70] p=1,0000	0,00% [-18,30%; 18,30%] p=1,0000	0,74 [0,39; 1,44] p=0,3801

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	5/30 (16,7%)	NA [11,73; NA]	6/30 (20,0%)	NA [6,44; NA]	0,80 [0,21; 2,97] p=0,7408	0,83 [0,28; 2,44] p=0,7392	-3,30% [-22,90%; 16,20%] p=0,7384	0,44 [0,13; 1,50] p=0,1906
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5864								
IgG	34/100 (34,0%)	34,00 [12,45; NA]	25/98 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,81; 2,78] p=0,1927	1,33 [0,86; 2,06] p=0,1953	8,50% [-4,20%; 21,20%] p=0,1893	1,17 [0,69; 1,96] p=0,5616
Nicht-IgG	10/31 (32,3%)	NA [7,03; NA]	12/36 (33,3%)	11,50 [5,75; NA]	0,95 [0,34; 2,65] p=0,9261	0,97 [0,49; 1,93] p=0,9256	-1,10% [-23,60%; 21,50%] p=0,9255	0,83 [0,35; 1,93] p=0,6602
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4440								
Hochrisiko	44/123 (35,8%)	34,00 [22,37; NA]	38/132 (28,8%)	NA [11,17; NA]	1,38 [0,81; 2,33] p=0,2337	1,24 [0,87; 1,78] p=0,2342	7,00% [-4,50%; 18,40%] p=0,2324	0,93 [0,60; 1,44] p=0,7403
Standardrisiko	21/69 (30,4%)	NA [23,13; NA]	15/70 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,74; 3,46] p=0,2272	1,42 [0,80; 2,52] p=0,2302	9,00% [-5,50%; 23,50%] p=0,2235	1,21 [0,63; 2,36] p=0,5679
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,1777								
≤30%	51/133 (38,3%)	34,00 [22,21; NA]	30/121 (24,8%)	NA [NA; NA]	1,89 [1,10; 3,24] p=0,0209	1,55 [1,06; 2,26] p=0,0237	13,60% [2,30%; 24,80%] p=0,0186	1,32 [0,84; 2,08] p=0,2265
>30% – <60%	7/31 (22,6%)	NA [28,55; NA]	12/44 (27,3%)	NA [5,85; NA]	0,78 [0,27; 2,27] p=0,6477	0,83 [0,37; 1,86] p=0,6482	-4,70% [-24,40%; 15,10%] p=0,6414	0,59 [0,23; 1,51] p=0,2709
≥60%	13/42 (31,0%)	28,52 [10,15; NA]	12/43 (27,9%)	17,68 [5,75; NA]	1,16 [0,46; 2,95] p=0,7594	1,11 [0,57; 2,15] p=0,7582	3,00% [-16,30%; 22,40%] p=0,7580	0,65 [0,29; 1,47] p=0,3029
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6007								
<60 ml/min/1,73 m ²	7/27 (25,9%)	NA [4,40; NA]	7/43 (16,3%)	NA [6,04; NA]	1,80 [0,55; 5,87] p=0,3295	1,59 [0,63; 4,04] p=0,3270	9,60% [-10,20%; 29,50%] p=0,3414	1,21 [0,42; 3,47] p=0,7194

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	65/181 (35,9%)	34,00 [23,13; NA]	49/168 (29,2%)	NA [17,68; NA]	1,36 [0,87; 2,13] p=0,1801	1,23 [0,91; 1,67] p=0,1822	6,70% [-3,10%; 16,50%] p=0,1774	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8678
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7181								
Normal	64/184 (34,8%)	NA [28,52; NA]	48/171 (28,1%)	NA [22,96; NA]	1,37 [0,87; 2,15] p=0,1745	1,24 [0,91; 1,69] p=0,1766	6,70% [-2,90%; 16,30%] p=0,1718	0,99 [0,68; 1,45] p=0,9808
Beeinträchtigt	8/24 (33,3%)	33,64 [22,37; 33,64]	8/40 (20,0%)	NA [17,68; NA]	2,00 [0,63; 6,31] p=0,2367	1,67 [0,72; 3,86] p=0,2328	13,30% [-9,20%; 35,90%] p=0,2469	0,97 [0,35; 2,72] p=0,9530
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,7958								
Ja	34/103 (33,0%)	33,64 [22,96; NA]	24/96 (25,0%)	NA [11,40; NA]	1,48 [0,80; 2,74] p=0,2152	1,32 [0,85; 2,06] p=0,2182	8,00% [-4,50%; 20,60%] p=0,2110	0,93 [0,55; 1,58] p=0,7938
Nein	38/105 (36,2%)	NA [12,45; NA]	32/115 (27,8%)	NA [22,96; NA]	1,47 [0,83; 2,60] p=0,1844	1,30 [0,88; 1,92] p=0,1852	8,40% [-3,90%; 20,70%] p=0,1830	1,09 [0,68; 1,75] p=0,7244
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4480								
Ja	18/50 (36,0%)	34,00 [3,84; NA]	9/46 (19,6%)	NA [5,68; NA]	2,31 [0,91; 5,86] p=0,0751	1,84 [0,92; 3,68] p=0,0845	16,40% [-1,10%; 34,00%] p=0,0666	1,31 [0,57; 2,98] p=0,5207
Nein	54/158 (34,2%)	NA [28,55; NA]	47/165 (28,5%)	NA [22,96; NA]	1,30 [0,81; 2,09] p=0,2707	1,20 [0,87; 1,66] p=0,2711	5,70% [-4,40%; 15,80%] p=0,2696	0,94 [0,63; 1,39] p=0,7517
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4734								
Ja	10/30 (33,3%)	34,00 [9,56; 34,00]	9/33 (27,3%)	NA [2,56; NA]	1,33 [0,45; 3,92] p=0,6035	1,22 [0,58; 2,59] p=0,6013	6,10% [-16,60%; 28,80%] p=0,6008	0,72 [0,28; 1,90] p=0,5093
Nein	62/178 (34,8%)	NA [28,52; NA]	47/178 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,95; 2,35] p=0,0850	1,32 [0,96; 1,81] p=0,0869	8,40% [-1,10%; 18,00%] p=0,0832	1,06 [0,72; 1,55] p=0,7619

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,8361								
Ja	71/203 (35,0%)	34,00 [28,52; NA]	55/205 (26,8%)	NA [22,96; NA]	1,47 [0,96; 2,24] p=0,0753	1,30 [0,97; 1,75] p=0,0769	8,10% [-0,80%; 17,10%] p=0,0739	1,01 [0,71; 1,44] p=0,9449
Nein	1/5 (20,0%)	NA [1,71; NA]	1/6 (16,7%)	NA [6,24; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	1,16 [0,07; 18,59] p=0,9192
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,4420								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,23; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,41; NA]	0,78 [0,10; 6,32] p=0,8191	0,83 [0,18; 3,84] p=0,8152	-5,00% [-46,30%; 36,30%] p=0,8125	0,64 [0,11; 3,88] p=0,6315
Nein	70/200 (35,0%)	34,00 [23,13; NA]	53/201 (26,4%)	NA [22,96; NA]	1,50 [0,98; 2,31] p=0,0612	1,33 [0,98; 1,79] p=0,0629	8,60% [-0,40%; 17,60%] p=0,0598	1,04 [0,73; 1,49] p=0,8271
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9824								
Ja	17/51 (33,3%)	NA [4,04; NA]	12/54 (22,2%)	NA [6,24; NA]	1,75 [0,74; 4,16] p=0,2053	1,50 [0,80; 2,82] p=0,2087	11,10% [-5,90%; 28,20%] p=0,2012	1,11 [0,52; 2,37] p=0,7860
Nein	55/157 (35,0%)	34,00 [28,52; NA]	44/157 (28,0%)	NA [22,96; NA]	1,39 [0,86; 2,23] p=0,1822	1,25 [0,90; 1,74] p=0,1837	7,00% [-3,20%; 17,30%] p=0,1803	1,00 [0,68; 1,50] p=0,9803
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,3002								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [0,23; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,41; NA]	0,58 [0,04; 7,66] p=0,6900	0,67 [0,09; 4,89] p=0,6900	-10,00% [-55,10%; 35,10%] p=0,6640	0,45 [0,05; 4,34] p=0,4869
Nein	71/203 (35,0%)	34,00 [23,13; NA]	53/201 (26,4%)	NA [22,96; NA]	1,50 [0,98; 2,30] p=0,0610	1,33 [0,98; 1,79] p=0,0628	8,60% [-0,30%; 17,60%] p=0,0595	1,05 [0,73; 1,50] p=0,7924

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9771								
Ja	16/48 (33,3%)	NA [4,04; NA]	11/50 (22,0%)	NA [5,68; NA]	1,77 [0,72; 4,36] p=0,2117	1,51 [0,79; 2,92] p=0,2156	11,30% [-6,30%; 28,90%] p=0,2068	1,11 [0,51; 2,44] p=0,7908
Nein	56/160 (35,0%)	34,00 [28,52; NA]	45/161 (28,0%)	NA [22,96; NA]	1,39 [0,86; 2,23] p=0,1745	1,25 [0,90; 1,73] p=0,1759	7,00% [-3,10%; 17,20%] p=0,1727	1,01 [0,68; 1,49] p=0,9731
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9408								
0	42/114 (36,8%)	34,00 [22,96; NA]	34/121 (28,1%)	NA [17,68; NA]	1,49 [0,86; 2,59] p=0,1530	1,31 [0,90; 1,90] p=0,1544	8,70% [-3,20%; 20,70%] p=0,1512	1,01 [0,64; 1,59] p=0,9695
≥ 1	30/94 (31,9%)	33,64 [22,21; NA]	22/90 (24,4%)	NA [11,17; NA]	1,45 [0,76; 2,77] p=0,2619	1,31 [0,82; 2,08] p=0,2642	7,50% [-5,50%; 20,40%] p=0,2581	1,03 [0,59; 1,79] p=0,9219
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7111								
Männlich	41/116 (35,3%)	NA [23,13; NA]	28/124 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,06; 3,31] p=0,0293	1,56 [1,04; 2,35] p=0,0315	12,80% [1,40%; 24,20%] p=0,0281	1,10 [0,68; 1,79] p=0,6971
Weiblich	31/92 (33,7%)	34,00 [11,73; NA]	28/87 (32,2%)	NA [11,40; NA]	1,07 [0,57; 2,00] p=0,8302	1,05 [0,69; 1,59] p=0,8298	1,50% [-12,30%; 15,30%] p=0,8296	0,95 [0,57; 1,59] p=0,8473

Tabelle 4-194 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Diarrhoe) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	21/211 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,81; 2,65] p=0,2083	1,40 [0,83; 2,38] p=0,2112	4,00% [-2,20%; 10,20%] p=0,2083	0,89 [0,50; 1,57] p=0,6863
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3277								
Weiß	22/157 (14,0%)	NA [NA; NA]	18/157 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,65; 2,45] p=0,4991	1,22 [0,68; 2,19] p=0,4994	2,50% [-4,80%; 9,90%] p=0,4981	0,85 [0,46; 1,59] p=0,6158
Andere	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,71 [0,66; 11,09] p=0,1560	2,47 [0,68; 9,04] p=0,1718	8,20% [-3,10%; 19,40%] p=0,1546	1,65 [0,42; 6,40] p=0,4697
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9388								
Europa	18/128 (14,1%)	NA [NA; NA]	14/129 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,64; 2,83] p=0,4367	1,30 [0,67; 2,49] p=0,4376	3,20% [-4,90%; 11,30%] p=0,4355	0,92 [0,46; 1,86] p=0,8165
Nordamerika	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,24; 9,97] p=0,6440	1,50 [0,27; 8,38] p=0,6442	3,10% [-10,00%; 16,30%] p=0,6408	0,94 [0,15; 5,74] p=0,9469
Andere	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,54; 5,95] p=0,3332	1,67 [0,59; 4,74] p=0,3379	6,70% [-6,80%; 20,10%] p=0,3305	1,15 [0,38; 3,53] p=0,8044
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,8006								
PVd	4/26 (15,4%)	NA [17,68; NA]	3/28 (10,7%)	NA [11,20; NA]	1,51 [0,30; 7,53] p=0,6130	1,44 [0,35; 5,81] p=0,6121	4,70% [-13,30%; 22,70%] p=0,6108	0,77 [0,17; 3,50] p=0,7303
DPd	25/182 (13,7%)	NA [NA; NA]	18/183 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,77; 2,78] p=0,2485	1,40 [0,79; 2,47] p=0,2508	3,90% [-2,70%; 10,50%] p=0,2471	0,99 [0,54; 1,83] p=0,9882

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9880								
1	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	6/68 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,38; 3,73] p=0,7714	1,17 [0,41; 3,29] p=0,7708	1,50% [-8,40%; 11,40%] p=0,7705	0,96 [0,32; 2,87] p=0,9458
2 oder 3	22/140 (15,7%)	NA [NA; NA]	15/143 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,79; 3,21] p=0,1932	1,50 [0,81; 2,77] p=0,1966	5,20% [-2,60%; 13,10%] p=0,1918	0,93 [0,48; 1,80] p=0,8301
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,4621								
I	17/136 (12,5%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,47; 1,98] p=0,9259	0,97 [0,52; 1,82] p=0,9258	-0,40% [-8,40%; 7,60%] p=0,9258	0,74 [0,38; 1,45] p=0,3795
II	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	4/65 (6,2%)	NA [NA; NA]	3,42 [1,03; 11,42] p=0,0371	2,98 [1,00; 8,85] p=0,0495	12,20% [0,80%; 23,60%] p=0,0363	1,66 [0,53; 5,25] p=0,3847
III	1/12 (8,3%)	NA [3,19; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2209								
Ja	8/44 (18,2%)	NA [17,41; NA]	2/35 (5,7%)	NA [11,20; NA]	3,67 [0,73; 18,53] p=0,1000	3,18 [0,72; 14,04] p=0,1265	12,50% [-1,30%; 26,20%] p=0,0755	2,21 [0,47; 10,42] p=0,3184
Nein	21/164 (12,8%)	NA [NA; NA]	19/176 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,63; 2,35] p=0,5661	1,19 [0,66; 2,13] p=0,5660	2,00% [-4,90%; 8,90%] p=0,5663	0,81 [0,43; 1,51] p=0,5038
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3519								
Niedrig	20/126 (15,9%)	NA [NA; NA]	12/129 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,86; 3,94] p=0,1140	1,71 [0,87; 3,34] p=0,1192	6,60% [-1,50%; 14,70%] p=0,1125	1,25 [0,61; 2,57] p=0,5363
Intermediär	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5%)	NA [27,83; NA]	1,17 [0,39; 3,50] p=0,7812	1,14 [0,45; 2,92] p=0,7804	1,90% [-11,60%; 15,40%] p=0,7801	0,80 [0,29; 2,20] p=0,6605

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [9,20; NA]	0,48 [0,04; 5,63] p=0,5569	0,50 [0,05; 5,22] p=0,5626	-3,30% [-14,30%; 7,70%] p=0,5524	0,25 [0,02; 2,84] p=0,2642
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0996								
IgG	18/100 (18,0%)	NA [NA; NA]	7/98 (7,1%)	NA [NA; NA]	2,85 [1,13; 7,18] p=0,0218	2,52 [1,10; 5,76] p=0,0286	10,90% [1,80%; 20,00%] p=0,0193	1,90 [0,79; 4,54] p=0,1521
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	6/36 (16,7%)	NA [9,43; NA]	0,54 [0,12; 2,35] p=0,4064	0,58 [0,16; 2,13] p=0,4125	-7,00% [-23,00%; 9,00%] p=0,3924	0,52 [0,13; 2,09] p=0,3567
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1589								
Hochrisiko	15/123 (12,2%)	NA [NA; NA]	15/132 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,51; 2,32] p=0,8372	1,07 [0,55; 2,10] p=0,8369	0,80% [-7,10%; 8,80%] p=0,8370	0,67 [0,33; 1,38] p=0,2789
Standardrisiko	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,70; 5,82] p=0,1864	1,86 [0,73; 4,75] p=0,1945	7,40% [-3,50%; 18,20%] p=0,1828	1,56 [0,58; 4,23] p=0,3792
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5826								
≤30%	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	11/121 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,81; 3,87] p=0,1490	1,65 [0,83; 3,31] p=0,1548	5,90% [-2,00%; 13,90%] p=0,1424	1,22 [0,58; 2,55] p=0,6021
>30% – <60%	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [27,83; NA]	1,07 [0,22; 5,17] p=0,9319	1,06 [0,26; 4,42] p=0,9315	0,60% [-12,80%; 14,00%] p=0,9318	0,68 [0,15; 3,04] p=0,6088
≥60%	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	5/43 (11,6%)	NA [9,43; NA]	1,03 [0,27; 3,84] p=0,9686	1,02 [0,32; 3,28] p=0,9684	0,30% [-13,40%; 14,00%] p=0,9684	0,60 [0,17; 2,09] p=0,4210
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0528								
<60 ml/min/1,73 m ²	6/27 (22,2%)	NA [22,34; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	12,00 [1,35; 106,25] p=0,0073	9,56 [1,22; 75,09] p=0,0319	19,90% [3,60%; 36,20%] p=0,0168	6,08 [0,73; 50,51] p=0,0947

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	23/181 (12,7%)	NA [NA; NA]	20/168 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,57; 2,04] p=0,8200	1,07 [0,61; 1,87] p=0,8198	0,80% [-6,10%; 7,70%] p=0,8195	0,76 [0,42; 1,40] p=0,3810
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9971								
Normal	26/184 (14,1%)	NA [NA; NA]	18/171 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,74; 2,65] p=0,3038	1,34 [0,76; 2,36] p=0,3060	3,60% [-3,20%; 10,40%] p=0,3002	0,97 [0,53; 1,78] p=0,9317
Beeinträchtigt	3/24 (12,5%)	NA [28,58; NA]	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,33; 9,53] p=0,5098	1,67 [0,36; 7,61] p=0,5096	5,00% [-10,50%; 20,50%] p=0,5285	0,97 [0,20; 4,84] p=0,9713
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,1503								
Ja	12/103 (11,7%)	NA [NA; NA]	11/96 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,43; 2,43] p=0,9663	1,02 [0,47; 2,19] p=0,9662	0,20% [-8,70%; 9,10%] p=0,9662	0,62 [0,27; 1,42] p=0,2601
Nein	17/105 (16,2%)	NA [NA; NA]	10/115 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,88; 4,66] p=0,0913	1,86 [0,89; 3,88] p=0,0974	7,50% [-1,20%; 16,20%] p=0,0923	1,41 [0,64; 3,08] p=0,3907
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7270								
Ja	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	4/46 (8,7%)	NA [9,46; NA]	1,71 [0,47; 6,27] p=0,4174	1,61 [0,50; 5,14] p=0,4216	5,30% [-7,30%; 17,90%] p=0,4094	0,74 [0,21; 2,54] p=0,6293
Nein	22/158 (13,9%)	NA [NA; NA]	17/165 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,72; 2,76] p=0,3188	1,35 [0,75; 2,45] p=0,3204	3,60% [-3,50%; 10,70%] p=0,3187	0,99 [0,53; 1,87] p=0,9785
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0773								
Ja	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/33 (12,1%)	NA [3,25; NA]	0,52 [0,09; 3,06] p=0,4649	0,55 [0,11; 2,79] p=0,4705	-5,50% [-19,70%; 8,80%] p=0,4538	0,23 [0,04; 1,29] p=0,0953

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	27/178 (15,2%)	NA [NA; NA]	17/178 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,89; 3,23] p=0,1078	1,59 [0,90; 2,81] p=0,1118	5,60% [-1,20%; 12,40%] p=0,1060	1,17 [0,64; 2,16] p=0,6064
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9454								
Ja	28/203 (13,8%)	NA [NA; NA]	20/205 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,80; 2,72] p=0,2063	1,41 [0,82; 2,43] p=0,2088	4,00% [-2,20%; 10,30%] p=0,2051	0,98 [0,55; 1,75] p=0,9496
Nein	1/5 (20,0%)	NA [2,79; NA]	1/6 (16,7%)	NA [9,46; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	1,41 [0,09; 23,57] p=0,8092
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,5903								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [2,79; NA]	2/10 (20,0%)	27,83 [11,20; 27,83]	0,57 [0,04; 7,74] p=0,6801	0,63 [0,07; 5,71] p=0,6772	-7,50% [-41,30%; 26,30%] p=0,6633	0,44 [0,04; 5,13] p=0,5122
Nein	28/200 (14,0%)	NA [NA; NA]	19/201 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,84; 2,90] p=0,1575	1,48 [0,86; 2,56] p=0,1606	4,50% [-1,70%; 10,80%] p=0,1561	1,03 [0,57; 1,84] p=0,9256
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,5492								
Ja	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	5/54 (9,3%)	NA [9,46; NA]	1,56 [0,46; 5,27] p=0,4743	1,48 [0,50; 4,37] p=0,4758	4,50% [-7,70%; 16,70%] p=0,4732	0,69 [0,21; 2,20] p=0,5242
Nein	22/157 (14,0%)	NA [NA; NA]	16/157 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,72; 2,85] p=0,3000	1,38 [0,75; 2,52] p=0,3020	3,80% [-3,40%; 11,00%] p=0,2983	1,04 [0,54; 1,98] p=0,9100
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9851								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	27,83 [11,20; 27,83]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9985

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	29/203 (14,3%)	NA [NA; NA]	19/201 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,86; 2,95] p=0,1338	1,51 [0,88; 2,60] p=0,1372	4,80% [-1,50%; 11,10%] p=0,1319	1,06 [0,59; 1,90] p=0,8355
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,6184								
Ja	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [11,20; NA]	1,64 [0,43; 6,23] p=0,4642	1,56 [0,47; 5,20] p=0,4666	4,50% [-7,50%; 16,50%] p=0,4625	0,69 [0,19; 2,48] p=0,5663
Nein	23/160 (14,4%)	NA [NA; NA]	17/161 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,73; 2,78] p=0,3014	1,36 [0,76; 2,45] p=0,3033	3,80% [-3,40%; 11,00%] p=0,3000	1,03 [0,55; 1,92] p=0,9368
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0601								
0	14/114 (12,3%)	NA [NA; NA]	16/121 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,43; 1,98] p=0,8291	0,93 [0,47; 1,81] p=0,8288	-0,90% [-9,50%; 7,60%] p=0,8285	0,64 [0,31; 1,31] p=0,2180
≥1	15/94 (16,0%)	NA [NA; NA]	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	3,23 [1,12; 9,29] p=0,0238	2,87 [1,09; 7,58] p=0,0330	10,40% [1,60%; 19,20%] p=0,0203	2,02 [0,73; 5,58] p=0,1730
Diarrhoe - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2270								
Männlich	12/116 (10,3%)	NA [NA; NA]	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,50; 2,80] p=0,6989	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6986	1,50% [-6,00%; 8,90%] p=0,6989	0,72 [0,32; 1,65] p=0,4414
Weiblich	17/92 (18,5%)	NA [NA; NA]	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,75; 4,06] p=0,1932	1,61 [0,78; 3,32] p=0,1987	7,00% [-3,40%; 17,40%] p=0,1874	1,38 [0,63; 3,00] p=0,4250

Finanzielle SchwierigkeitenTabelle 4-195 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Finanzielle Schwierigkeiten) – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	60/208 (28,8%)	NA [NA; NA]	49/211 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,87; 2,08] p=0,1796	1,25 [0,90; 1,74] p=0,1817	5,80% [-2,70%; 14,30%] p=0,1790	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5197
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8786								
Weiß	46/157 (29,3%)	NA [NA; NA]	36/157 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,84; 2,31] p=0,1996	1,28 [0,88; 1,86] p=0,2012	6,40% [-3,30%; 16,10%] p=0,1977	1,14 [0,74; 1,77] p=0,5508
Andere	14/51 (27,5%)	NA [NA; NA]	13/54 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,50; 2,87] p=0,6937	1,14 [0,59; 2,19] p=0,6926	3,40% [-13,40%; 20,10%] p=0,6925	1,17 [0,55; 2,49] p=0,6910
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3135								
Europa	26/128 (20,3%)	NA [NA; NA]	26/129 (20,2%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,55; 1,86] p=0,9750	1,01 [0,62; 1,64] p=0,9749	0,20% [-9,70%; 10,00%] p=0,9749	0,89 [0,52; 1,55] p=0,6865
Nordamerika	11/32 (34,4%)	NA [3,25; NA]	10/32 (31,3%)	NA [1,31; NA]	1,15 [0,41; 3,27] p=0,7917	1,10 [0,55; 2,22] p=0,7903	3,10% [-19,90%; 26,10%] p=0,7899	0,94 [0,40; 2,24] p=0,8985
Andere	23/48 (47,9%)	17,31 [2,76; NA]	13/50 (26,0%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,12; 6,12] p=0,0252	1,84 [1,06; 3,20] p=0,0302	21,90% [3,30%; 40,60%] p=0,0212	1,77 [0,90; 3,50] p=0,1002
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,4285								
PVd	6/26 (23,1%)	NA [9,36; NA]	8/28 (28,6%)	22,24 [1,68; NA]	0,75 [0,22; 2,56] p=0,6483	0,81 [0,32; 2,02] p=0,6470	-5,50% [-28,80%; 17,80%] p=0,6437	0,77 [0,26; 2,26] p=0,6289

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
DPd	54/182 (29,7%)	NA [NA; NA]	41/183 (22,4%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,91; 2,34] p=0,1142	1,32 [0,93; 1,88] p=0,1161	7,30% [-1,70%; 16,20%] p=0,1125	1,21 [0,81; 1,82] p=0,3535
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,8685								
1	17/68 (25,0%)	NA [NA; NA]	16/68 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,49; 2,37] p=0,8420	1,06 [0,59; 1,93] p=0,8415	1,50% [-12,90%; 15,90%] p=0,8414	1,12 [0,56; 2,22] p=0,7463
2 oder 3	43/140 (30,7%)	NA [NA; NA]	33/143 (23,1%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,87; 2,51] p=0,1480	1,33 [0,90; 1,96] p=0,1499	7,60% [-2,70%; 17,90%] p=0,1461	1,13 [0,72; 1,79] p=0,5918
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6509								
I	43/136 (31,6%)	NA [NA; NA]	31/132 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,88; 2,59] p=0,1373	1,35 [0,91; 2,00] p=0,1399	8,10% [-2,50%; 18,80%] p=0,1344	1,30 [0,82; 2,07] p=0,2607
II	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	14/65 (21,5%)	NA [22,24; NA]	1,01 [0,43; 2,36] p=0,9862	1,01 [0,52; 1,96] p=0,9861	0,10% [-14,30%; 14,60%] p=0,9861	0,76 [0,35; 1,65] p=0,4862
III	4/12 (33,3%)	NA [0,16; NA]	4/14 (28,6%)	NA [1,05; NA]	1,25 [0,24; 6,63] p=0,7970	1,17 [0,37; 3,69] p=0,7930	4,80% [-30,90%; 40,40%] p=0,7935	1,26 [0,31; 5,05] p=0,7465
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,8130								
Ja	13/44 (29,5%)	NA [9,00; NA]	9/35 (25,7%)	NA [2,20; NA]	1,21 [0,45; 3,28] p=0,7077	1,15 [0,56; 2,37] p=0,7072	3,80% [-16,00%; 23,60%] p=0,7043	0,90 [0,38; 2,14] p=0,8177
Nein	47/164 (28,7%)	NA [NA; NA]	40/176 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,84; 2,23] p=0,2111	1,26 [0,88; 1,81] p=0,2118	5,90% [-3,40%; 15,20%] p=0,2106	1,18 [0,77; 1,80] p=0,4516
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,5239								
Niedrig	40/126 (31,7%)	NA [NA; NA]	33/129 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,78; 2,33] p=0,2772	1,24 [0,84; 1,83] p=0,2780	6,20% [-4,90%; 17,20%] p=0,2755	1,14 [0,72; 1,81] p=0,5836

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	13/52 (25,0%)	NA [24,41; NA]	1,00 [0,41; 2,43] p=1,0000	1,00 [0,51; 1,95] p=1,0000	0,00% [-16,60%; 16,60%] p=1,0000	0,90 [0,42; 1,95] p=0,7906
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [23,69; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,74 [0,64; 11,82] p=0,1694	2,33 [0,67; 8,18] p=0,1855	13,30% [-5,20%; 31,90%] p=0,1590	2,19 [0,54; 8,86] p=0,2702
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7084								
IgG	28/100 (28,0%)	NA [NA; NA]	22/98 (22,4%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,70; 2,56] p=0,3699	1,25 [0,77; 2,02] p=0,3708	5,60% [-6,50%; 17,60%] p=0,3674	1,10 [0,63; 1,93] p=0,7448
Nicht-IgG	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	9/36 (25,0%)	NA [24,41; NA]	0,72 [0,22; 2,31] p=0,5833	0,77 [0,31; 1,93] p=0,5834	-5,60% [-25,50%; 14,20%] p=0,5770	0,93 [0,33; 2,63] p=0,8960
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1870								
Hochrisiko	29/123 (23,6%)	NA [NA; NA]	29/132 (22,0%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,61; 1,97] p=0,7601	1,07 [0,68; 1,69] p=0,7596	1,60% [-8,70%; 11,90%] p=0,7598	0,93 [0,55; 1,56] p=0,7760
Standardrisiko	26/69 (37,7%)	NA [8,77; NA]	17/70 (24,3%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,91; 3,92] p=0,0887	1,55 [0,93; 2,59] p=0,0933	13,40% [-1,80%; 28,60%] p=0,0845	1,59 [0,86; 2,94] p=0,1366
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5636								
≤30%	45/133 (33,8%)	NA [NA; NA]	33/121 (27,3%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,80; 2,33] p=0,2585	1,24 [0,85; 1,81] p=0,2607	6,60% [-4,70%; 17,90%] p=0,2549	1,19 [0,76; 1,87] p=0,4428
>30% – <60%	7/31 (22,6%)	NA [22,96; NA]	11/44 (25,0%)	NA [24,41; NA]	0,88 [0,30; 2,59] p=0,8104	0,90 [0,39; 2,07] p=0,8098	-2,40% [-21,90%; 17,10%] p=0,8079	0,66 [0,25; 1,73] p=0,4015
≥60%	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,53; 5,99] p=0,3449	1,64 [0,58; 4,60] p=0,3492	7,40% [-7,80%; 22,70%] p=0,3406	1,64 [0,53; 5,03] p=0,3885

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3899								
<60 ml/min/1,73 m ²	7/27 (25,9%)	NA [2,76; NA]	12/43 (27,9%)	NA [2,20; NA]	0,90 [0,30; 2,69] p=0,8571	0,93 [0,42; 2,06] p=0,8565	-2,00% [-23,30%; 19,30%] p=0,8552	0,92 [0,36; 2,36] p=0,8670
\geq 60 ml/min/1,73 m ²	53/181 (29,3%)	NA [NA; NA]	37/168 (22,0%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,90; 2,38] p=0,1220	1,33 [0,92; 1,91] p=0,1247	7,30% [-1,90%; 16,40%] p=0,1189	1,24 [0,81; 1,89] p=0,3249
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5168								
Normal	53/184 (28,8%)	NA [NA; NA]	37/171 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,90; 2,38] p=0,1214	1,33 [0,92; 1,92] p=0,1241	7,20% [-1,80%; 16,20%] p=0,1184	1,24 [0,81; 1,89] p=0,3218
Beeinträchtigt	7/24 (29,2%)	NA [3,38; NA]	12/40 (30,0%)	NA [2,30; NA]	0,96 [0,32; 2,92] p=0,9441	0,97 [0,44; 2,13] p=0,9438	-0,80% [-23,90%; 22,20%] p=0,9436	0,89 [0,35; 2,30] p=0,8124
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,9899								
Ja	30/103 (29,1%)	NA [NA; NA]	22/96 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,73; 2,62] p=0,3203	1,27 [0,79; 2,04] p=0,3222	6,20% [-5,90%; 18,40%] p=0,3166	1,12 [0,64; 1,95] p=0,6893
Nein	30/105 (28,6%)	NA [NA; NA]	27/115 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,71; 2,39] p=0,3902	1,22 [0,78; 1,90] p=0,3899	5,10% [-6,50%; 16,70%] p=0,3897	1,14 [0,67; 1,91] p=0,6357
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3320								
Ja	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	11/46 (23,9%)	22,24 [22,24; NA]	0,90 [0,35; 2,33] p=0,8246	0,92 [0,44; 1,92] p=0,8237	-1,90% [-18,80%; 14,90%] p=0,8239	0,80 [0,34; 1,87] p=0,5981
Nein	49/158 (31,0%)	NA [NA; NA]	38/165 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,92; 2,46] p=0,1065	1,35 [0,94; 1,94] p=0,1083	8,00% [-1,70%; 17,60%] p=0,1053	1,25 [0,82; 1,91] p=0,3030

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6708								
Ja	7/30 (23,3%)	NA [8,61; NA]	7/33 (21,2%)	22,24 [22,24; NA]	1,13 [0,34; 3,71] p=0,8410	1,10 [0,44; 2,77] p=0,8397	2,10% [-18,50%; 22,70%] p=0,8399	0,97 [0,33; 2,83] p=0,9494
Nein	53/178 (29,8%)	NA [NA; NA]	42/178 (23,6%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,86; 2,20] p=0,1881	1,26 [0,89; 1,79] p=0,1895	6,20% [-3,00%; 15,30%] p=0,1864	1,17 [0,78; 1,76] p=0,4444
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,7661								
Ja	59/203 (29,1%)	NA [NA; NA]	48/205 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,86; 2,09] p=0,1951	1,24 [0,89; 1,72] p=0,1963	5,60% [-2,90%; 14,20%] p=0,1938	1,13 [0,77; 1,65] p=0,5422
Nein	1/5 (20,0%)	NA [0,26; NA]	1/6 (16,7%)	NA [0,95; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	2,45 [0,15; 39,71] p=0,5287
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,5321								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [0,26; NA]	2/10 (20,0%)	22,24 [1,05; NA]	0,57 [0,04; 7,74] p=0,6801	0,63 [0,07; 5,71] p=0,6772	-7,50% [-41,30%; 26,30%] p=0,6633	0,47 [0,04; 5,57] p=0,5514
Nein	59/200 (29,5%)	NA [NA; NA]	47/201 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,88; 2,14] p=0,1654	1,26 [0,91; 1,75] p=0,1668	6,10% [-2,50%; 14,70%] p=0,1639	1,16 [0,79; 1,71] p=0,4407
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,2776								
Ja	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	13/54 (24,1%)	NA [22,24; NA]	0,87 [0,35; 2,16] p=0,7610	0,90 [0,44; 1,81] p=0,7603	-2,50% [-18,60%; 13,50%] p=0,7596	0,79 [0,35; 1,80] p=0,5799
Nein	49/157 (31,2%)	NA [NA; NA]	36/157 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,92; 2,52] p=0,0993	1,36 [0,94; 1,97] p=0,1015	8,30% [-1,50%; 18,10%] p=0,0972	1,27 [0,83; 1,96] p=0,2749

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9803								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	22,24 [1,05; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9977
Nein	60/203 (29,6%)	NA [NA; NA]	47/201 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,88; 2,14] p=0,1602	1,26 [0,91; 1,75] p=0,1618	6,20% [-2,40%; 14,80%] p=0,1585	1,18 [0,80; 1,73] p=0,4063
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2372								
Ja	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0%)	NA [22,24; NA]	0,83 [0,32; 2,16] p=0,7087	0,87 [0,41; 1,82] p=0,7078	-3,20% [-19,70%; 13,30%] p=0,7067	0,73 [0,31; 1,71] p=0,4694
Nein	50/160 (31,3%)	NA [NA; NA]	37/161 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,93; 2,50] p=0,0961	1,36 [0,94; 1,96] p=0,0983	8,30% [-1,40%; 18,00%] p=0,0943	1,28 [0,84; 1,96] p=0,2542
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3112								
0	37/114 (32,5%)	NA [NA; NA]	27/121 (22,3%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,94; 2,99] p=0,0815	1,46 [0,95; 2,23] p=0,0840	10,10% [-1,20%; 21,50%] p=0,0800	1,37 [0,83; 2,25] p=0,2135
≥ 1	23/94 (24,5%)	NA [NA; NA]	22/90 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,51; 1,96] p=0,9970	1,00 [0,60; 1,66] p=0,9970	0,00% [-12,40%; 12,40%] p=0,9970	0,87 [0,48; 1,57] p=0,6379
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0962								
Männlich	35/116 (30,2%)	NA [NA; NA]	35/124 (28,2%)	NA [24,41; NA]	1,10 [0,63; 1,92] p=0,7408	1,07 [0,72; 1,59] p=0,7402	1,90% [-9,60%; 13,50%] p=0,7403	0,90 [0,56; 1,45] p=0,6631
Weiblich	25/92 (27,2%)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,93; 4,05] p=0,0734	1,69 [0,94; 3,03] p=0,0792	11,10% [-0,80%; 23,00%] p=0,0686	1,71 [0,89; 3,29] p=0,1108

Tabelle 4-196 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Finanzielle Schwierigkeiten)* – *Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	42/208 (20,2%)	NA [NA; NA]	33/211 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,83; 2,28] p=0,2142	1,30 [0,86; 1,96] p=0,2145	4,70% [-2,70%; 12,00%] p=0,2122	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7685
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7383								
Weiß	31/157 (19,7%)	NA [NA; NA]	25/157 (15,9%)	NA [31,93; NA]	1,30 [0,73; 2,32] p=0,3772	1,24 [0,77; 2,00] p=0,3779	3,80% [-4,60%; 12,30%] p=0,3758	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7002
Andere	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,58; 4,32] p=0,3712	1,46 [0,64; 3,33] p=0,3730	6,80% [-8,00%; 21,50%] p=0,3691	1,10 [0,44; 2,75] p=0,8419
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7319								
Europa	19/128 (14,8%)	NA [NA; NA]	18/129 (14,0%)	NA [31,93; NA]	1,07 [0,54; 2,16] p=0,8392	1,06 [0,59; 1,93] p=0,8390	0,90% [-7,70%; 9,50%] p=0,8389	0,81 [0,42; 1,56] p=0,5306
Nordamerika	8/32 (25,0%)	NA [22,77; NA]	6/32 (18,8%)	NA [2,46; NA]	1,44 [0,44; 4,77] p=0,5485	1,33 [0,52; 3,41] p=0,5479	6,30% [-13,90%; 26,40%] p=0,5442	0,84 [0,29; 2,45] p=0,7559
Andere	15/48 (31,3%)	NA [22,83; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,81; 5,33] p=0,1293	1,74 [0,84; 3,59] p=0,1360	13,30% [-3,60%; 30,10%] p=0,1242	1,24 [0,54; 2,84] p=0,6127
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,7773								
PVd	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,24; 4,90] p=0,9104	1,08 [0,30; 3,87] p=0,9096	1,10% [-17,90%; 20,10%] p=0,9097	0,89 [0,22; 3,58] p=0,8694
DPd	38/182 (20,9%)	NA [NA; NA]	29/183 (15,8%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,82; 2,39] p=0,2150	1,32 [0,85; 2,04] p=0,2167	5,00% [-2,90%; 13,00%] p=0,2135	0,97 [0,60; 1,58] p=0,9018

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9138								
1	14/68 (20,6%)	NA [NA; NA]	12/68 (17,6%)	NA [31,93; NA]	1,21 [0,51; 2,85] p=0,6639	1,17 [0,58; 2,33] p=0,6633	2,90% [-10,30%; 16,10%] p=0,6625	1,02 [0,47; 2,21] p=0,9641
2 oder 3	28/140 (20,0%)	NA [NA; NA]	21/143 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,78; 2,70] p=0,2383	1,36 [0,81; 2,28] p=0,2403	5,30% [-3,50%; 14,10%] p=0,2369	0,89 [0,50; 1,58] p=0,6966
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6374								
I	30/136 (22,1%)	NA [NA; NA]	21/132 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,81; 2,77] p=0,2006	1,39 [0,84; 2,29] p=0,2034	6,10% [-3,20%; 15,50%] p=0,1975	1,11 [0,64; 1,95] p=0,7060
II	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	8/65 (12,3%)	NA [31,93; NA]	1,10 [0,38; 3,13] p=0,8644	1,08 [0,43; 2,71] p=0,8639	1,00% [-10,70%; 12,80%] p=0,8640	0,65 [0,24; 1,75] p=0,3934
III	4/12 (33,3%)	NA [2,40; NA]	4/14 (28,6%)	3,12 [2,00; NA]	1,25 [0,24; 6,63] p=0,7970	1,17 [0,37; 3,69] p=0,7930	4,80% [-30,90%; 40,40%] p=0,7935	0,69 [0,17; 2,78] p=0,6006
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,3992								
Ja	8/44 (18,2%)	NA [17,02; NA]	7/35 (20,0%)	NA [3,12; NA]	0,89 [0,29; 2,75] p=0,8388	0,91 [0,36; 2,26] p=0,8377	-1,80% [-19,30%; 15,70%] p=0,8384	0,67 [0,24; 1,87] p=0,4459
Nein	34/164 (20,7%)	NA [NA; NA]	26/176 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,86; 2,65] p=0,1504	1,40 [0,88; 2,23] p=0,1525	6,00% [-2,20%; 14,10%] p=0,1504	1,02 [0,61; 1,71] p=0,9245
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,7914								
Niedrig	26/126 (20,6%)	NA [NA; NA]	21/129 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,71; 2,53] p=0,3707	1,27 [0,75; 2,13] p=0,3715	4,40% [-5,20%; 13,90%] p=0,3695	0,99 [0,56; 1,77] p=0,9731

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	9/52 (17,3%)	NA [31,93; NA]	1,14 [0,42; 3,08] p=0,8006	1,11 [0,49; 2,51] p=0,7998	1,90% [-12,90%; 16,80%] p=0,7996	0,76 [0,31; 1,89] p=0,5559
Hoch	6/30 (20,0%)	NA [27,70; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,51; 9,99] p=0,2821	2,00 [0,55; 7,27] p=0,2923	10,00% [-7,90%; 27,90%] p=0,2733	1,17 [0,28; 4,97] p=0,8293
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8027								
IgG	20/100 (20,0%)	NA [NA; NA]	17/98 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,58; 2,44] p=0,6329	1,15 [0,64; 2,07] p=0,6326	2,70% [-8,20%; 13,50%] p=0,6317	0,80 [0,42; 1,55] p=0,5127
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	5/36 (13,9%)	NA [31,93; NA]	0,92 [0,22; 3,77] p=0,9068	0,93 [0,27; 3,16] p=0,9062	-1,00% [-17,30%; 15,40%] p=0,9059	0,98 [0,26; 3,68] p=0,9787
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1214								
Hochrisiko	18/123 (14,6%)	NA [NA; NA]	20/132 (15,2%)	NA [31,93; NA]	0,96 [0,48; 1,91] p=0,9079	0,97 [0,54; 1,74] p=0,9077	-0,50% [-9,30%; 8,20%] p=0,9077	0,68 [0,36; 1,29] p=0,2385
Standardrisiko	20/69 (29,0%)	NA [28,98; NA]	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,88; 4,44] p=0,0985	1,69 [0,90; 3,19] p=0,1043	11,80% [-2,00%; 25,70%] p=0,0944	1,42 [0,69; 2,92] p=0,3346
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3752								
≤30%	31/133 (23,3%)	NA [NA; NA]	20/121 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,82; 2,87] p=0,1788	1,41 [0,85; 2,34] p=0,1825	6,80% [-3,00%; 16,50%] p=0,1738	1,12 [0,64; 1,98] p=0,6838
>30% – <60%	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	31,93 [31,93; NA]	0,67 [0,18; 2,45] p=0,5419	0,71 [0,23; 2,15] p=0,5444	-5,30% [-21,70%; 11,10%] p=0,5283	0,39 [0,12; 1,35] p=0,1383
≥60%	7/42 (16,7%)	NA [NA; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,44; 5,23] p=0,5073	1,43 [0,49; 4,16] p=0,5080	5,00% [-9,80%; 19,80%] p=0,5044	0,99 [0,31; 3,13] p=0,9809

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9278								
<60 ml/min/1,73 m ²	6/27 (22,2%)	NA [6,50; NA]	7/43 (16,3%)	31,93 [13,96; NA]	1,47 [0,44; 4,96] p=0,5366	1,36 [0,51; 3,63] p=0,5330	5,90% [-13,20%; 25,10%] p=0,5435	0,92 [0,30; 2,78] p=0,8770
≥60 ml/min/1,73 m ²	36/181 (19,9%)	NA [NA; NA]	26/168 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,78; 2,36] p=0,2818	1,28 [0,81; 2,03] p=0,2837	4,40% [-3,60%; 12,40%] p=0,2786	0,98 [0,59; 1,62] p=0,9280
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4425								
Normal	36/184 (19,6%)	NA [NA; NA]	24/171 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,85; 2,62] p=0,1654	1,39 [0,87; 2,24] p=0,1684	5,50% [-2,20%; 13,30%] p=0,1616	1,07 [0,64; 1,80] p=0,7995
Beeinträchtigt	6/24 (25,0%)	NA [6,70; NA]	9/40 (22,5%)	31,93 [3,22; 31,93]	1,15 [0,35; 3,76] p=0,8206	1,11 [0,45; 2,73] p=0,8186	2,50% [-19,10%; 24,10%] p=0,8207	0,69 [0,24; 1,99] p=0,4953
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,1556								
Ja	22/103 (21,4%)	NA [NA; NA]	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,04; 5,23] p=0,0362	2,05 [1,02; 4,10] p=0,0425	10,90% [0,90%; 20,90%] p=0,0320	1,43 [0,67; 3,02] p=0,3549
Nein	20/105 (19,0%)	NA [NA; NA]	23/115 (20,0%)	NA [31,93; NA]	0,94 [0,48; 1,83] p=0,8591	0,95 [0,56; 1,63] p=0,8588	-1,00% [-11,40%; 9,50%] p=0,8586	0,73 [0,40; 1,33] p=0,2977
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5039								
Ja	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	6/46 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,34; 3,50] p=0,8917	1,07 [0,39; 2,96] p=0,8912	1,00% [-12,70%; 14,60%] p=0,8910	0,70 [0,23; 2,13] p=0,5337
Nein	35/158 (22,2%)	NA [NA; NA]	27/165 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,83; 2,54] p=0,1874	1,35 [0,86; 2,13] p=0,1892	5,80% [-2,80%; 14,40%] p=0,1866	1,02 [0,62; 1,69] p=0,9312

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7684								
Ja	5/30 (16,7%)	NA [11,34; NA]	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,43; 9,21] p=0,3709	1,83 [0,48; 7,02] p=0,3765	7,60% [-9,00%; 24,10%] p=0,3697	1,17 [0,28; 4,99] p=0,8286
Nein	37/178 (20,8%)	NA [NA; NA]	30/178 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,76; 2,21] p=0,3432	1,23 [0,80; 1,90] p=0,3440	3,90% [-4,20%; 12,00%] p=0,3419	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7737
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9800								
Ja	41/203 (20,2%)	NA [NA; NA]	33/205 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,80; 2,19] p=0,2832	1,25 [0,83; 1,90] p=0,2843	4,10% [-3,40%; 11,60%] p=0,2821	0,93 [0,58; 1,47] p=0,7458
Nein	1/5 (20,0%)	NA [6,50; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9050								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [6,50; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,20; NA]	1,29 [0,07; 24,38] p=0,8705	1,25 [0,09; 17,02] p=0,8670	2,50% [-27,00%; 32,00%] p=0,8681	0,91 [0,06; 14,63] p=0,9486
Nein	41/200 (20,5%)	NA [NA; NA]	32/201 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,82; 2,27] p=0,2353	1,29 [0,85; 1,96] p=0,2368	4,60% [-3,00%; 12,10%] p=0,2340	0,95 [0,60; 1,52] p=0,8473
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,7679								
Ja	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,40; 4,08] p=0,6858	1,24 [0,45; 3,43] p=0,6850	2,60% [-10,00%; 15,20%] p=0,6849	0,84 [0,28; 2,55] p=0,7620
Nein	35/157 (22,3%)	NA [NA; NA]	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,79; 2,42] p=0,2575	1,30 [0,83; 2,03] p=0,2590	5,10% [-3,70%; 13,90%] p=0,2558	0,99 [0,59; 1,63] p=0,9561

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9836								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,20; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9985
Nein	42/203 (20,7%)	NA [NA; NA]	32/201 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,83; 2,29] p=0,2159	1,30 [0,86; 1,97] p=0,2175	4,80% [-2,80%; 12,30%] p=0,2142	0,97 [0,61; 1,53] p=0,8859
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,5409								
Ja	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,31; 3,51] p=0,9401	1,04 [0,36; 3,01] p=0,9398	0,50% [-12,50%; 13,50%] p=0,9398	0,74 [0,23; 2,32] p=0,6037
Nein	36/160 (22,5%)	NA [NA; NA]	27/161 (16,8%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,83; 2,51] p=0,1969	1,34 [0,86; 2,10] p=0,1989	5,70% [-2,90%; 14,40%] p=0,1952	1,02 [0,61; 1,68] p=0,9509
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2475								
0	27/114 (23,7%)	NA [NA; NA]	18/121 (14,9%)	NA [31,93; NA]	1,78 [0,92; 3,44] p=0,0870	1,59 [0,93; 2,73] p=0,0907	8,80% [-1,20%; 18,90%] p=0,0860	1,21 [0,67; 2,20] p=0,5325
≥1	15/94 (16,0%)	NA [NA; NA]	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,43; 2,08] p=0,8967	0,96 [0,50; 1,84] p=0,8964	-0,70% [-11,40%; 10,00%] p=0,8965	0,68 [0,33; 1,39] p=0,2880
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0199								
Männlich	20/116 (17,2%)	NA [NA; NA]	23/124 (18,5%)	NA [31,93; NA]	0,92 [0,47; 1,77] p=0,7923	0,93 [0,54; 1,60] p=0,7920	-1,30% [-11,00%; 8,40%] p=0,7917	0,60 [0,33; 1,09] p=0,0945
Weiblich	22/92 (23,9%)	NA [NA; NA]	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,07; 5,46] p=0,0307	2,08 [1,05; 4,14] p=0,0368	12,40% [1,40%; 23,40%] p=0,0268	1,85 [0,88; 3,92] p=0,1071

Tabelle 4-197 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Finanzielle Schwierigkeiten)* – *Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	54/208 (26,0%)	NA [NA; NA]	38/211 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,97; 2,45] p=0,0643	1,42 [0,97; 2,06] p=0,0694	7,50% [-0,50%; 15,50%] p=0,0657	1,25 [0,82; 1,90] p=0,2943
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9513								
Weiß	45/157 (28,7%)	NA [NA; NA]	31/157 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,97; 2,76] p=0,0655	1,45 [0,97; 2,17] p=0,0681	8,90% [-0,50%; 18,30%] p=0,0636	1,26 [0,80; 2,00] p=0,3224
Andere	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,49; 4,20] p=0,5065	1,36 [0,55; 3,38] p=0,5067	4,70% [-9,10%; 18,50%] p=0,5051	1,36 [0,51; 3,67] p=0,5420
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4702								
Europa	30/128 (23,4%)	NA [NA; NA]	26/129 (20,2%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,67; 2,19] p=0,5247	1,16 [0,73; 1,85] p=0,5246	3,30% [-6,80%; 13,40%] p=0,5237	1,07 [0,63; 1,81] p=0,8062
Nordamerika	8/32 (25,0%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [24,28; NA]	3,22 [0,77; 13,50] p=0,1003	2,67 [0,78; 9,15] p=0,1190	15,60% [-2,50%; 33,70%] p=0,0904	2,19 [0,58; 8,32] p=0,2498
Andere	16/48 (33,3%)	NA [23,29; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	2,28 [0,89; 5,82] p=0,0833	1,85 [0,91; 3,78] p=0,0908	15,30% [-1,70%; 32,40%] p=0,0782	1,65 [0,73; 3,74] p=0,2303
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0319								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	7/28 (25,0%)	NA [3,06; NA]	0,39 [0,09; 1,71] p=0,2075	0,46 [0,13; 1,60] p=0,2227	-13,50% [-33,70%; 6,70%] p=0,1915	0,34 [0,08; 1,34] p=0,1221
DPd	51/182 (28,0%)	NA [NA; NA]	31/183 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,15; 3,16] p=0,0113	1,65 [1,11; 2,46] p=0,0128	11,10% [2,60%; 19,60%] p=0,0105	1,53 [0,98; 2,39] p=0,0630

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,4419								
1	16/68 (23,5%)	NA [NA; NA]	9/68 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,82; 4,95] p=0,1226	1,78 [0,84; 3,74] p=0,1297	10,30% [-2,60%; 23,20%] p=0,1179	1,65 [0,73; 3,73] p=0,2319
2 oder 3	38/140 (27,1%)	NA [NA; NA]	29/143 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,84; 2,54] p=0,1752	1,34 [0,88; 2,04] p=0,1772	6,90% [-3,00%; 16,70%] p=0,1735	1,17 [0,72; 1,90] p=0,5228
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,1938								
I	30/136 (22,1%)	NA [NA; NA]	23/132 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,73; 2,46] p=0,3418	1,27 [0,78; 2,06] p=0,3431	4,60% [-4,90%; 14,10%] p=0,3395	1,17 [0,68; 2,01] p=0,5762
II	22/60 (36,7%)	NA [4,30; NA]	11/65 (16,9%)	NA [16,95; NA]	2,84 [1,23; 6,55] p=0,0127	2,17 [1,15; 4,08] p=0,0167	19,70% [4,50%; 35,00%] p=0,0110	1,92 [0,92; 3,99] p=0,0804
III	2/12 (16,7%)	NA [2,07; NA]	4/14 (28,6%)	12,22 [1,18; NA]	0,50 [0,07; 3,38] p=0,4812	0,58 [0,13; 2,65] p=0,4848	-11,90% [-43,60%; 19,80%] p=0,4616	0,37 [0,07; 2,05] p=0,2568
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,1645								
Ja	13/44 (29,5%)	NA [3,61; NA]	11/35 (31,4%)	NA [2,07; NA]	0,92 [0,35; 2,40] p=0,8574	0,94 [0,48; 1,83] p=0,8564	-1,90% [-22,30%; 18,60%] p=0,8568	0,84 [0,37; 1,89] p=0,6682
Nein	41/164 (25,0%)	NA [NA; NA]	27/176 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,07; 3,16] p=0,0263	1,63 [1,05; 2,52] p=0,0284	9,70% [1,20%; 18,20%] p=0,0259	1,44 [0,88; 2,34] p=0,1457
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,6409								
Niedrig	34/126 (27,0%)	NA [NA; NA]	24/129 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,89; 2,92] p=0,1112	1,45 [0,91; 2,30] p=0,1141	8,40% [-1,90%; 18,60%] p=0,1093	1,32 [0,78; 2,24] p=0,2940
Intermediär	14/52 (26,9%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,77; 5,35] p=0,1517	1,75 [0,80; 3,81] p=0,1591	11,50% [-4,00%; 27,10%] p=0,1456	1,55 [0,65; 3,71] p=0,3221

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	6/30 (20,0%)	NA [5,62; NA]	6/30 (20,0%)	NA [6,57; NA]	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	1,00 [0,36; 2,75] p=1,0000	0,00% [-20,20%; 20,20%] p=1,0000	0,80 [0,26; 2,52] p=0,7040
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4505								
IgG	28/100 (28,0%)	NA [NA; NA]	17/98 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,94; 3,66] p=0,0744	1,61 [0,95; 2,75] p=0,0791	10,70% [-0,90%; 22,20%] p=0,0709	1,54 [0,84; 2,81] p=0,1621
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,22; 3,77] p=0,9068	0,93 [0,27; 3,16] p=0,9062	-1,00% [-17,30%; 15,40%] p=0,9059	0,93 [0,25; 3,48] p=0,9108
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1522								
Hochrisiko	27/123 (22,0%)	NA [NA; NA]	25/132 (18,9%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,65; 2,21] p=0,5516	1,16 [0,71; 1,88] p=0,5512	3,00% [-6,90%; 12,90%] p=0,5513	0,99 [0,57; 1,71] p=0,9709
Standardrisiko	22/69 (31,9%)	NA [NA; NA]	11/70 (15,7%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,11; 5,69] p=0,0256	2,03 [1,07; 3,86] p=0,0310	16,20% [2,30%; 30,10%] p=0,0227	1,93 [0,93; 3,97] p=0,0764
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,7272								
≤30%	35/133 (26,3%)	NA [NA; NA]	25/121 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,76; 2,46] p=0,2903	1,27 [0,81; 2,00] p=0,2924	5,70% [-4,70%; 16,00%] p=0,2863	1,19 [0,71; 1,98] p=0,5172
>30% – <60%	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,92 [0,77; 11,01] p=0,1063	2,48 [0,80; 7,76] p=0,1175	13,50% [-3,50%; 30,50%] p=0,1197	1,99 [0,58; 6,85] p=0,2766
≥60%	12/42 (28,6%)	NA [5,62; NA]	8/43 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,63; 4,85] p=0,2816	1,54 [0,70; 3,37] p=0,2854	10,00% [-8,00%; 27,90%] p=0,2763	1,32 [0,54; 3,25] p=0,5403
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5795								
<60 ml/min/1,73 m ²	6/27 (22,2%)	NA [NA; NA]	8/43 (18,6%)	NA [12,22; NA]	1,25 [0,38; 4,10] p=0,7146	1,19 [0,47; 3,07] p=0,7118	3,60% [-15,90%; 23,10%] p=0,7165	0,97 [0,34; 2,82] p=0,9601

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	48/181 (26,5%)	NA [NA; NA]	30/168 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,99; 2,78] p=0,0526	1,49 [0,99; 2,23] p=0,0556	8,70% [0,00%; 17,30%] p=0,0498	1,36 [0,86; 2,16] p=0,1827
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2541								
Normal	45/184 (24,5%)	NA [NA; NA]	32/171 (18,7%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,84; 2,34] p=0,1902	1,31 [0,87; 1,96] p=0,1925	5,70% [-2,80%; 14,30%] p=0,1869	1,18 [0,75; 1,85] p=0,4830
Beeinträchtigt	9/24 (37,5%)	NA [2,79; NA]	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]	3,40 [1,03; 11,27] p=0,0413	2,50 [1,02; 6,15] p=0,0461	22,50% [0,20%; 44,80%] p=0,0480	2,25 [0,80; 6,33] p=0,1247
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,9219								
Ja	28/103 (27,2%)	NA [NA; NA]	18/96 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,83; 3,17] p=0,1595	1,45 [0,86; 2,44] p=0,1637	8,40% [-3,20%; 20,00%] p=0,1545	1,30 [0,72; 2,35] p=0,3868
Nein	26/105 (24,8%)	NA [NA; NA]	20/115 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,81; 3,01] p=0,1803	1,42 [0,85; 2,39] p=0,1825	7,40% [-3,40%; 18,10%] p=0,1801	1,27 [0,71; 2,28] p=0,4196
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0215								
Ja	10/50 (20,0%)	NA [28,25; NA]	12/46 (26,1%)	NA [3,06; NA]	0,71 [0,27; 1,84] p=0,4807	0,77 [0,37; 1,60] p=0,4801	-6,10% [-22,90%; 10,80%] p=0,4789	0,52 [0,22; 1,24] p=0,1387
Nein	44/158 (27,8%)	NA [NA; NA]	26/165 (15,8%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,20; 3,56] p=0,0085	1,77 [1,15; 2,73] p=0,0099	12,10% [3,20%; 21,00%] p=0,0080	1,66 [1,02; 2,70] p=0,0408
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0766								
Ja	7/30 (23,3%)	NA [3,84; NA]	9/33 (27,3%)	NA [2,89; NA]	0,81 [0,26; 2,54] p=0,7219	0,86 [0,36; 2,01] p=0,7206	-3,90% [-25,40%; 17,50%] p=0,7188	0,61 [0,22; 1,67] p=0,3361

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	47/178 (26,4%)	NA [NA; NA]	29/178 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,10; 3,10] p=0,0201	1,62 [1,07; 2,45] p=0,0221	10,10% [1,70%; 18,60%] p=0,0190	1,51 [0,95; 2,40] p=0,0822
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,4137								
Ja	53/203 (26,1%)	NA [NA; NA]	36/205 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,66 [1,03; 2,67] p=0,0368	1,49 [1,02; 2,17] p=0,0388	8,50% [0,60%; 16,50%] p=0,0357	1,34 [0,88; 2,05] p=0,1750
Nein	1/5 (20,0%)	NA [0,16; NA]	2/6 (33,3%)	6,50 [2,56; 6,50]	0,50 [0,03; 7,99] p=0,6374	0,60 [0,07; 4,83] p=0,6313	-13,30% [-64,80%; 38,20%] p=0,6118	0,37 [0,03; 4,63] p=0,4432
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,4688								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [0,26; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,85; NA]	0,57 [0,04; 7,74] p=0,6801	0,63 [0,07; 5,71] p=0,6772	-7,50% [-41,30%; 26,30%] p=0,6633	0,66 [0,06; 7,32] p=0,7372
Nein	53/200 (26,5%)	NA [NA; NA]	36/201 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,65 [1,02; 2,67] p=0,0387	1,48 [1,02; 2,15] p=0,0408	8,60% [0,50%; 16,70%] p=0,0375	1,33 [0,87; 2,03] p=0,1876
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,0568								
Ja	10/51 (19,6%)	NA [28,25; NA]	12/54 (22,2%)	NA [3,19; NA]	0,85 [0,33; 2,19] p=0,7433	0,88 [0,42; 1,86] p=0,7426	-2,60% [-18,20%; 12,90%] p=0,7417	0,65 [0,28; 1,54] p=0,3312
Nein	44/157 (28,0%)	NA [NA; NA]	26/157 (16,6%)	NA [NA; NA]	1,96 [1,14; 3,39] p=0,0148	1,69 [1,10; 2,60] p=0,0168	11,50% [2,30%; 20,60%] p=0,0137	1,61 [0,99; 2,62] p=0,0544
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,7276								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [0,26; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,85; NA]	1,00 [0,07; 14,64] p=1,0000	1,00 [0,12; 8,56] p=1,0000	0,00% [-42,90%; 42,90%] p=1,0000	0,99 [0,09; 10,95] p=0,9919

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	53/203 (26,1%)	NA [NA; NA]	36/201 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,62 [1,00; 2,61] p=0,0471	1,46 [1,00; 2,12] p=0,0493	8,20% [0,20%; 16,20%] p=0,0456	1,31 [0,86; 2,01] p=0,2082
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,0611								
Ja	9/48 (18,8%)	NA [28,25; NA]	11/50 (22,0%)	NA [3,19; NA]	0,82 [0,30; 2,19] p=0,6914	0,85 [0,39; 1,87] p=0,6905	-3,30% [-19,20%; 12,70%] p=0,6892	0,63 [0,25; 1,55] p=0,3108
Nein	45/160 (28,1%)	NA [NA; NA]	27/161 (16,8%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,13; 3,33] p=0,0149	1,68 [1,10; 2,56] p=0,0168	11,40% [2,30%; 20,40%] p=0,0139	1,58 [0,98; 2,56] p=0,0591
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5010								
0	27/114 (23,7%)	NA [NA; NA]	17/121 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,97; 3,71] p=0,0590	1,69 [0,97; 2,92] p=0,0629	9,60% [-0,30%; 19,60%] p=0,0580	1,49 [0,81; 2,75] p=0,1955
≥ 1	27/94 (28,7%)	NA [NA; NA]	21/90 (23,3%)	NA [24,28; NA]	1,32 [0,68; 2,57] p=0,4065	1,23 [0,75; 2,01] p=0,4073	5,40% [-7,30%; 18,00%] p=0,4036	1,12 [0,63; 1,99] p=0,7001
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7287								
Männlich	33/116 (28,4%)	NA [NA; NA]	22/124 (17,7%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,00; 3,40] p=0,0491	1,60 [1,00; 2,58] p=0,0521	10,70% [0,10%; 21,30%] p=0,0480	1,36 [0,79; 2,34] p=0,2650
Weiblich	21/92 (22,8%)	NA [NA; NA]	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,63; 2,72] p=0,4652	1,24 [0,69; 2,22] p=0,4658	4,40% [-7,40%; 16,30%] p=0,4622	1,22 [0,64; 2,35] p=0,5452

Tabelle 4-198 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Finanzielle Schwierigkeiten) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	30/208 (14,4%)	NA [NA; NA]	16/211 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,07; 3,83] p=0,0271	1,90 [1,06; 3,39] p=0,0310	6,80% [0,80%; 12,80%] p=0,0265	1,39 [0,75; 2,56] p=0,2955
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3025								
Weiß	23/157 (14,6%)	NA [NA; NA]	14/157 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,87; 3,55] p=0,1158	1,64 [0,88; 3,07] p=0,1204	5,70% [-1,40%; 12,80%] p=0,1137	1,19 [0,61; 2,31] p=0,6161
Andere	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	4,14 [0,82; 20,94] p=0,0680	3,71 [0,81; 17,02] p=0,0921	10,00% [-0,70%; 20,70%] p=0,0665	3,21 [0,66; 15,51] p=0,1475
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8479								
Europa	18/128 (14,1%)	NA [NA; NA]	11/129 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,79; 3,88] p=0,1616	1,65 [0,81; 3,35] p=0,1668	5,50% [-2,20%; 13,20%] p=0,1596	1,28 [0,60; 2,72] p=0,5196
Nordamerika	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,43 [0,47; 42,02] p=0,1656	4,00 [0,47; 33,86] p=0,2033	9,40% [-3,60%; 22,30%] p=0,1558	2,94 [0,33; 26,44] p=0,3366
Andere	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,64; 8,21] p=0,1930	2,08 [0,67; 6,47] p=0,2042	8,70% [-4,30%; 21,60%] p=0,1896	1,47 [0,44; 4,89] p=0,5319
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9830								
PVd	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/28 (10,7%)	16,72 [8,74; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,70% [-22,20%; 0,70%] p=0,0668	NA [NA; NA] p=0,9974
DPd	30/182 (16,5%)	NA [NA; NA]	13/183 (7,1%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,30; 5,13] p=0,0055	2,32 [1,25; 4,30] p=0,0076	9,40% [2,80%; 15,90%] p=0,0050	1,80 [0,94; 3,45] p=0,0788

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9150								
1	9/68 (13,2%)	NA [NA; NA]	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,61; 6,07] p=0,2608	1,80 [0,64; 5,09] p=0,2681	5,90% [-4,30%; 16,00%] p=0,2568	1,41 [0,47; 4,22] p=0,5382
2 oder 3	21/140 (15,0%)	NA [NA; NA]	11/143 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,98; 4,58] p=0,0527	1,95 [0,98; 3,89] p=0,0583	7,30% [0,00%; 14,70%] p=0,0514	1,43 [0,68; 2,97] p=0,3445
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9818								
I	17/136 (12,5%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,84; 4,55] p=0,1168	1,83 [0,85; 3,97] p=0,1237	5,70% [-1,30%; 12,70%] p=0,1130	1,46 [0,65; 3,29] p=0,3590
II	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	6/65 (9,2%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,76; 6,40] p=0,1396	1,99 [0,78; 5,04] p=0,1485	9,10% [-3,00%; 21,20%] p=0,1390	1,36 [0,50; 3,74] p=0,5452
III	2/12 (16,7%)	NA [3,19; NA]	1/14 (7,1%)	NA [2,10; NA]	2,60 [0,20; 32,90] p=0,4575	2,33 [0,24; 22,66] p=0,4651	9,50% [-15,50%; 34,60%] p=0,4558	1,41 [0,13; 15,84] p=0,7832
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,1474								
Ja	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	5/35 (14,3%)	NA [9,33; NA]	0,95 [0,26; 3,41] p=0,9344	0,95 [0,32; 2,87] p=0,9340	-0,60% [-16,10%; 14,80%] p=0,9341	0,65 [0,20; 2,19] p=0,4897
Nein	24/164 (14,6%)	NA [NA; NA]	11/176 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,57 [1,22; 5,43] p=0,0111	2,34 [1,19; 4,63] p=0,0144	8,40% [1,90%; 14,90%] p=0,0113	1,74 [0,85; 3,56] p=0,1305
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,7202								
Niedrig	21/126 (16,7%)	NA [NA; NA]	10/129 (7,8%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,07; 5,28] p=0,0297	2,15 [1,05; 4,38] p=0,0351	8,90% [0,90%; 16,90%] p=0,0285	1,65 [0,78; 3,51] p=0,1942

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,41; 5,91] p=0,5079	1,50 [0,45; 5,01] p=0,5097	3,80% [-7,50%; 15,20%] p=0,5050	1,17 [0,33; 4,18] p=0,8056
Hoch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [6,44; NA]	1,56 [0,24; 10,05] p=0,6432	1,50 [0,27; 8,34] p=0,6433	3,30% [-10,60%; 17,30%] p=0,6398	0,91 [0,15; 5,62] p=0,9152
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2040								
IgG	14/100 (14,0%)	NA [NA; NA]	7/98 (7,1%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,81; 5,49] p=0,1181	1,96 [0,83; 4,65] p=0,1266	6,90% [-1,60%; 15,40%] p=0,1138	1,60 [0,64; 3,97] p=0,3141
Nicht-IgG	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,04; 3,72] p=0,3826	0,39 [0,04; 3,53] p=0,4003	-5,10% [-16,10%; 5,90%] p=0,3612	0,32 [0,03; 3,09] p=0,3221
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1955								
Hochrisiko	15/123 (12,2%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,67; 3,47] p=0,3095	1,46 [0,70; 3,06] p=0,3120	3,90% [-3,60%; 11,30%] p=0,3104	1,01 [0,46; 2,21] p=0,9867
Standardrisiko	13/69 (18,8%)	NA [NA; NA]	5/70 (7,1%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,01; 8,99] p=0,0407	2,64 [0,99; 7,00] p=0,0515	11,70% [0,70%; 22,70%] p=0,0375	2,31 [0,82; 6,47] p=0,1123
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4116								
≤30%	23/133 (17,3%)	NA [NA; NA]	9/121 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,60 [1,15; 5,87] p=0,0183	2,33 [1,12; 4,83] p=0,0235	9,90% [1,90%; 17,80%] p=0,0151	1,86 [0,86; 4,03] p=0,1144
>30% – <60%	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,22; 5,17] p=0,9319	1,06 [0,26; 4,42] p=0,9315	0,60% [-12,80%; 14,00%] p=0,9318	0,69 [0,15; 3,16] p=0,6379
≥60%	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,29; 6,69] p=0,6712	1,36 [0,33; 5,73] p=0,6708	2,50% [-9,10%; 14,20%] p=0,6695	0,95 [0,21; 4,29] p=0,9463

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: $p=0,7832$								
<60 ml/min/1,73 m ²	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,22; 12,39] p=0,6311	1,59 [0,24; 10,65] p=0,6312	2,80% [-9,00%; 14,50%] p=0,6447	1,16 [0,16; 8,32] p=0,8831
\geq 60 ml/min/1,73 m ²	28/181 (15,5%)	NA [NA; NA]	14/168 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,02; 3,97] p=0,0409	1,86 [1,01; 3,40] p=0,0455	7,10% [0,40%; 13,90%] p=0,0375	1,43 [0,75; 2,71] p=0,2810
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: $p=0,2429$								
Normal	24/184 (13,0%)	NA [NA; NA]	14/171 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,84; 3,37] p=0,1398	1,59 [0,85; 2,98] p=0,1444	4,90% [-1,50%; 11,20%] p=0,1351	1,23 [0,63; 2,38] p=0,5478
Beeinträchtigt	6/24 (25,0%)	NA [12,81; NA]	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]	6,33 [1,16; 34,52] p=0,0201	5,00 [1,10; 22,82] p=0,0377	20,00% [1,40%; 38,60%] p=0,0350	3,35 [0,67; 16,70] p=0,1399
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: $p=0,8946$								
Ja	14/103 (13,6%)	NA [NA; NA]	6/96 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,36 [0,87; 6,42] p=0,0860	2,17 [0,87; 5,43] p=0,0961	7,30% [-0,90%; 15,50%] p=0,0793	1,51 [0,58; 3,97] p=0,3979
Nein	16/105 (15,2%)	NA [NA; NA]	10/115 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,82; 4,37] p=0,1341	1,75 [0,83; 3,69] p=0,1397	6,50% [-2,00%; 15,10%] p=0,1355	1,37 [0,62; 3,03] p=0,4367
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,0247$								
Ja	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	5/46 (10,9%)	NA [16,72; NA]	0,52 [0,12; 2,33] p=0,3910	0,55 [0,14; 2,18] p=0,3967	-4,90% [-16,00%; 6,30%] p=0,3918	0,34 [0,08; 1,49] p=0,1509
Nein	27/158 (17,1%)	NA [NA; NA]	11/165 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,38; 6,04] p=0,0037	2,56 [1,32; 4,99] p=0,0056	10,40% [3,40%; 17,40%] p=0,0035	1,98 [0,98; 4,00] p=0,0563

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0525								
Ja	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/33 (12,1%)	16,72 [8,74; NA]	0,52 [0,09; 3,06] p=0,4649	0,55 [0,11; 2,79] p=0,4705	-5,50% [-19,70%; 8,80%] p=0,4538	0,26 [0,04; 1,52] p=0,1340
Nein	28/178 (15,7%)	NA [NA; NA]	12/178 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,27; 5,26] p=0,0073	2,33 [1,23; 4,44] p=0,0099	9,00% [2,50%; 15,50%] p=0,0067	1,83 [0,93; 3,61] p=0,0806
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9888								
Ja	30/203 (14,8%)	NA [NA; NA]	15/205 (7,3%)	NA [NA; NA]	2,20 [1,14; 4,22] p=0,0163	2,02 [1,12; 3,64] p=0,0192	7,50% [1,40%; 13,50%] p=0,0156	1,53 [0,82; 2,85] p=0,1818
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [8,74; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-46,50%; 13,20%] p=0,2733	NA [NA; NA] p=0,9990
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9841								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [16,72; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9984
Nein	30/200 (15,0%)	NA [NA; NA]	15/201 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,19 [1,14; 4,21] p=0,0169	2,01 [1,12; 3,62] p=0,0200	7,50% [1,40%; 13,70%] p=0,0161	1,51 [0,81; 2,82] p=0,1916
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1226								
Ja	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	4/54 (7,4%)	NA [16,72; NA]	0,78 [0,17; 3,67] p=0,7553	0,79 [0,19; 3,38] p=0,7549	-1,50% [-11,00%; 8,00%] p=0,7534	0,56 [0,12; 2,59] p=0,4542
Nein	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	12/157 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,22; 5,16] p=0,0104	2,25 [1,18; 4,28] p=0,0134	9,60% [2,30%; 16,80%] p=0,0095	1,76 [0,89; 3,48] p=0,1041

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9864								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [16,72; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9984
Nein	30/203 (14,8%)	NA [NA; NA]	15/201 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,15 [1,12; 4,13] p=0,0196	1,98 [1,10; 3,57] p=0,0228	7,30% [1,20%; 13,40%] p=0,0185	1,50 [0,80; 2,79] p=0,2037
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1152								
Ja	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [16,72; NA]	0,77 [0,16; 3,62] p=0,7380	0,78 [0,18; 3,31] p=0,7375	-1,80% [-11,90%; 8,40%] p=0,7359	0,55 [0,12; 2,54] p=0,4426
Nein	27/160 (16,9%)	NA [NA; NA]	12/161 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,23; 5,17] p=0,0099	2,26 [1,19; 4,31] p=0,0129	9,40% [2,30%; 16,50%] p=0,0091	1,76 [0,89; 3,48] p=0,1032
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2292								
0	18/114 (15,8%)	NA [NA; NA]	7/121 (5,8%)	NA [NA; NA]	3,05 [1,22; 7,62] p=0,0131	2,73 [1,19; 6,29] p=0,0184	10,00% [2,10%; 17,90%] p=0,0128	2,08 [0,86; 4,98] p=0,1023
≥1	12/94 (12,8%)	NA [NA; NA]	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,53; 3,30] p=0,5564	1,28 [0,56; 2,88] p=0,5568	2,80% [-6,40%; 11,90%] p=0,5540	0,93 [0,39; 2,21] p=0,8601
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2406								
Männlich	19/116 (16,4%)	NA [NA; NA]	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	3,27 [1,32; 8,11] p=0,0076	2,90 [1,27; 6,65] p=0,0118	10,70% [2,90%; 18,60%] p=0,0075	1,98 [0,83; 4,74] p=0,1236
Weiblich	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/87 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,46; 3,00] p=0,7330	1,16 [0,50; 2,65] p=0,7326	1,60% [-7,60%; 10,80%] p=0,7317	0,98 [0,40; 2,36] p=0,9582

Morbidität – MySim-Q Total Symptom Score – RCT

Tabelle 4-199 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	41/208 (19,7%)	NA [NA; NA]	19/211 (9,0%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,44; 4,77] p=0,0012	2,24 [1,35; 3,71] p=0,0018	11,00% [4,40%; 17,60%] p=0,0010	1,62 [0,93; 2,81] p=0,0884
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6116								
Weiß	35/157 (22,3%)	NA [NA; NA]	17/157 (10,8%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,26; 4,43] p=0,0064	2,06 [1,21; 3,52] p=0,0082	11,50% [3,30%; 19,60%] p=0,0057	1,58 [0,88; 2,82] p=0,1253
Andere	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	3,47 [0,67; 18,04] p=0,1215	3,18 [0,67; 15,02] p=0,1449	8,10% [-2,10%; 18,20%] p=0,1205	2,31 [0,46; 11,65] p=0,3096
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8508								
Europa	23/128 (18,0%)	NA [NA; NA]	12/129 (9,3%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,01; 4,50] p=0,0432	1,93 [1,00; 3,71] p=0,0484	8,70% [0,30%; 17,00%] p=0,0414	1,53 [0,76; 3,08] p=0,2389
Nordamerika	10/32 (31,3%)	NA [11,96; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	4,39 [1,08; 17,89] p=0,0309	3,33 [1,01; 11,00] p=0,0480	21,90% [2,90%; 40,80%] p=0,0238	2,30 [0,63; 8,39] p=0,2077
Andere	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,64; 8,21] p=0,1930	2,08 [0,67; 6,47] p=0,2042	8,70% [-4,30%; 21,60%] p=0,1896	1,53 [0,46; 5,11] p=0,4895
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1933								
PVd	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	4/28 (14,3%)	NA [5,68; NA]	1,09 [0,24; 4,90] p=0,9104	1,08 [0,30; 3,87] p=0,9096	1,10% [-17,90%; 20,10%] p=0,9097	0,68 [0,17; 2,74] p=0,5833

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
DPd	37/182 (20,3%)	NA [NA; NA]	15/183 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,51; 5,42] p=0,0009	2,48 [1,41; 4,36] p=0,0016	12,10% [5,10%; 19,20%] p=0,0008	1,94 [1,06; 3,54] p=0,0315
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9382								
1	11/68 (16,2%)	NA [NA; NA]	6/68 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,69; 5,74] p=0,1965	1,83 [0,72; 4,68] p=0,2044	7,40% [-3,70%; 18,40%] p=0,1921	1,62 [0,60; 4,38] p=0,3438
2 oder 3	30/140 (21,4%)	NA [NA; NA]	13/143 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,36; 5,48] p=0,0039	2,36 [1,28; 4,33] p=0,0057	12,30% [4,10%; 20,60%] p=0,0035	1,68 [0,87; 3,23] p=0,1232
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,2932								
I	26/136 (19,1%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	3,23 [1,45; 7,19] p=0,0029	2,80 [1,37; 5,76] p=0,0050	12,30% [4,40%; 20,20%] p=0,0022	2,31 [1,08; 4,94] p=0,0312
II	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	7/65 (10,8%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,76; 5,67] p=0,1526	1,86 [0,78; 4,40] p=0,1600	9,20% [-3,40%; 21,80%] p=0,1516	1,19 [0,46; 3,08] p=0,7167
III	3/12 (25,0%)	NA [3,45; NA]	3/14 (21,4%)	NA [1,91; NA]	1,22 [0,20; 7,59] p=0,8327	1,17 [0,29; 4,74] p=0,8294	3,60% [-29,00%; 36,20%] p=0,8299	0,66 [0,13; 3,39] p=0,6146
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,9920								
Ja	9/44 (20,5%)	NA [11,96; NA]	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	2,74 [0,68; 11,03] p=0,1464	2,39 [0,70; 8,16] p=0,1654	11,90% [-3,20%; 27,00%] p=0,1230	1,76 [0,47; 6,60] p=0,4027
Nein	32/164 (19,5%)	NA [NA; NA]	16/176 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,27; 4,61] p=0,0059	2,15 [1,23; 3,76] p=0,0076	10,40% [3,00%; 17,80%] p=0,0058	1,62 [0,89; 2,96] p=0,1161

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8900								
Niedrig	25/126 (19,8%)	NA [NA; NA]	11/129 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,25; 5,66] p=0,0096	2,33 [1,20; 4,53] p=0,0128	11,30% [2,80%; 19,80%] p=0,0088	1,75 [0,86; 3,57] p=0,1252
Intermediär	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,70; 6,06] p=0,1870	1,83 [0,73; 4,59] p=0,1953	9,60% [-4,50%; 23,70%] p=0,1811	1,43 [0,53; 3,88] p=0,4833
Hoch	5/30 (16,7%)	NA [6,50; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,50; 15,73] p=0,2316	2,50 [0,53; 11,89] p=0,2496	10,00% [-6,00%; 26,00%] p=0,2219	1,78 [0,34; 9,36] p=0,4949
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5502								
IgG	21/100 (21,0%)	NA [NA; NA]	8/98 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,25; 7,13] p=0,0108	2,57 [1,20; 5,53] p=0,0155	12,80% [3,20%; 22,50%] p=0,0091	2,21 [0,98; 5,01] p=0,0569
Nicht-IgG	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,37; 6,32] p=0,5511	1,45 [0,43; 4,94] p=0,5506	5,00% [-11,50%; 21,50%] p=0,5517	1,42 [0,38; 5,31] p=0,6001
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3722								
Hochrisiko	24/123 (19,5%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,25; 5,71] p=0,0097	2,34 [1,20; 4,58] p=0,0128	11,20% [2,70%; 19,60%] p=0,0095	1,54 [0,75; 3,16] p=0,2426
Standardrisiko	16/69 (23,2%)	NA [NA; NA]	5/70 (7,1%)	NA [NA; NA]	3,92 [1,35; 11,41] p=0,0085	3,25 [1,26; 8,37] p=0,0149	16,00% [4,40%; 27,70%] p=0,0069	2,99 [1,10; 8,17] p=0,0325
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5284								
$\leq 30\%$	27/133 (20,3%)	NA [NA; NA]	11/121 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,55 [1,20; 5,39] p=0,0125	2,23 [1,16; 4,30] p=0,0164	11,20% [2,70%; 19,80%] p=0,0101	1,76 [0,87; 3,56] p=0,1163

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>30% – <60%	9/31 (29,0%)	NA [11,99; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	4,09 [1,13; 14,82] p=0,0256	3,19 [1,08; 9,45] p=0,0358	19,90% [1,80%; 38,00%] p=0,0308	2,31 [0,71; 7,55] p=0,1662
≥60%	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,33; 5,29] p=0,6983	1,28 [0,37; 4,44] p=0,6976	2,60% [-10,50%; 15,70%] p=0,6967	0,99 [0,26; 3,71] p=0,9875
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0575								
<60 ml/min/1,73 m ²	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [9,63; NA]	0,77 [0,18; 3,38] p=0,7313	0,80 [0,22; 2,92] p=0,7312	-2,80% [-18,60%; 12,90%] p=0,7234	0,48 [0,12; 1,94] p=0,3019
≥60 ml/min/1,73 m ²	38/181 (21,0%)	NA [NA; NA]	13/168 (7,7%)	NA [NA; NA]	3,17 [1,62; 6,19] p=0,0005	2,71 [1,50; 4,91] p=0,0010	13,30% [6,10%; 20,40%] p=0,0003	2,18 [1,16; 4,10] p=0,0159
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0192								
Normal	36/184 (19,6%)	NA [NA; NA]	10/171 (5,8%)	NA [NA; NA]	3,92 [1,88; 8,17] p=0,0001	3,35 [1,71; 6,53] p=0,0004	13,70% [7,00%; 20,40%] p<0,0001	2,64 [1,31; 5,33] p=0,0068
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [3,45; NA]	9/40 (22,5%)	NA [5,78; NA]	0,91 [0,26; 3,11] p=0,8769	0,93 [0,35; 2,44] p=0,8763	-1,70% [-22,40%; 19,10%] p=0,8750	0,63 [0,21; 1,89] p=0,4065
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5899								
Ja	26/103 (25,2%)	NA [29,37; NA]	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	3,26 [1,44; 7,39] p=0,0034	2,69 [1,33; 5,45] p=0,0059	15,90% [5,70%; 26,10%] p=0,0023	1,77 [0,82; 3,80] p=0,1440
Nein	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	10/115 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,75; 4,09] p=0,1929	1,64 [0,77; 3,50] p=0,1976	5,60% [-2,90%; 14,00%] p=0,1945	1,39 [0,62; 3,11] p=0,4189

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9409								
Ja	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	3/46 (6,5%)	NA [5,75; NA]	3,15 [0,80; 12,44] p=0,0910	2,76 [0,80; 9,57] p=0,1096	11,50% [-1,30%; 24,30%] p=0,0792	1,65 [0,44; 6,18] p=0,4579
Nein	32/158 (20,3%)	NA [NA; NA]	16/165 (9,7%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,24; 4,51] p=0,0078	2,09 [1,19; 3,65] p=0,0098	10,60% [2,80%; 18,30%] p=0,0074	1,64 [0,90; 3,00] p=0,1081
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6466								
Ja	7/30 (23,3%)	NA [6,50; NA]	2/33 (6,1%)	NA [4,34; NA]	4,72 [0,90; 24,85] p=0,0522	3,85 [0,87; 17,11] p=0,0765	17,30% [0,10%; 34,50%] p=0,0488	2,23 [0,46; 10,88] p=0,3221
Nein	34/178 (19,1%)	NA [NA; NA]	17/178 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,20; 4,17] p=0,0102	2,00 [1,16; 3,44] p=0,0125	9,60% [2,30%; 16,80%] p=0,0094	1,58 [0,88; 2,84] p=0,1248
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,6361								
Ja	40/203 (19,7%)	NA [NA; NA]	18/205 (8,8%)	NA [NA; NA]	2,55 [1,41; 4,62] p=0,0016	2,24 [1,33; 3,78] p=0,0024	10,90% [4,20%; 17,60%] p=0,0014	1,73 [0,99; 3,02] p=0,0554
Nein	1/5 (20,0%)	NA [6,50; NA]	1/6 (16,7%)	NA [4,34; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	0,47 [0,03; 7,86] p=0,6004
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9826								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [1,91; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Nein	39/200 (19,5%)	NA [NA; NA]	19/201 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,29; 4,18] p=0,0043	2,06 [1,24; 3,44] p=0,0056	10,00% [3,20%; 16,90%] p=0,0039	1,56 [0,90; 2,71] p=0,1129

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3711								
Ja	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	5,57 [1,14; 27,19] p=0,0203	4,76 [1,08; 21,01] p=0,0392	13,90% [2,30%; 25,60%] p=0,0186	3,04 [0,65; 14,26] p=0,1582
Nein	32/157 (20,4%)	NA [NA; NA]	17/157 (10,8%)	NA [NA; NA]	2,11 [1,12; 3,98] p=0,0199	1,88 [1,09; 3,25] p=0,0229	9,60% [1,60%; 17,50%] p=0,0186	1,49 [0,83; 2,69] p=0,1853
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9830								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [1,91; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Nein	40/203 (19,7%)	NA [NA; NA]	19/201 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,31; 4,22] p=0,0036	2,08 [1,25; 3,47] p=0,0048	10,30% [3,40%; 17,10%] p=0,0031	1,58 [0,91; 2,74] p=0,1013
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,5010								
Ja	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	4,80 [0,96; 23,90] p=0,0394	4,17 [0,93; 18,64] p=0,0619	12,70% [0,80%; 24,50%] p=0,0363	2,76 [0,58; 13,14] p=0,2034
Nein	33/160 (20,6%)	NA [NA; NA]	17/161 (10,6%)	NA [NA; NA]	2,20 [1,17; 4,14] p=0,0130	1,95 [1,14; 3,36] p=0,0156	10,10% [2,20%; 17,90%] p=0,0121	1,54 [0,86; 2,77] p=0,1490
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8937								
0	21/114 (18,4%)	NA [NA; NA]	10/121 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,12; 5,59] p=0,0218	2,23 [1,10; 4,53] p=0,0265	10,20% [1,50%; 18,80%] p=0,0213	1,71 [0,80; 3,64] p=0,1652
≥1	20/94 (21,3%)	NA [NA; NA]	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,43 [1,04; 5,68] p=0,0364	2,13 [1,02; 4,42] p=0,0431	11,30% [0,90%; 21,60%] p=0,0325	1,61 [0,73; 3,56] p=0,2415

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7363								
Männlich	24/116 (20,7%)	NA [NA; NA]	10/124 (8,1%)	NA [NA; NA]	2,97 [1,35; 6,53] p=0,0052	2,57 [1,28; 5,13] p=0,0077	12,60% [3,80%; 21,40%] p=0,0049	1,83 [0,87; 3,85] p=0,1106
Weiblich	17/92 (18,5%)	NA [NA; NA]	9/87 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,82; 4,68] p=0,1237	1,79 [0,84; 3,79] p=0,1310	8,10% [-2,10%; 18,30%] p=0,1177	1,49 [0,66; 3,35] p=0,3366

Tabelle 4-200 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	8/211 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,80 [1,19; 6,58] p=0,0151	2,60 [1,17; 5,81] p=0,0194	6,00% [1,20%; 10,70%] p=0,0140	1,69 [0,74; 3,87] p=0,2164
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6120								
Weiß	16/157 (10,2%)	NA [NA; NA]	7/157 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,97; 6,09] p=0,0516	2,29 [0,97; 5,40] p=0,0596	5,70% [0,00%; 11,50%] p=0,0498	1,46 [0,60; 3,56] p=0,4069
Andere	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	4,51 [0,49; 41,79] p=0,1516	4,24 [0,49; 36,64] p=0,1898	6,00% [-2,20%; 14,20%] p=0,1525	2,97 [0,33; 27,11] p=0,3343
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5081								
Europa	9/128 (7,0%)	NA [NA; NA]	4/129 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,36 [0,71; 7,88] p=0,1513	2,27 [0,72; 7,18] p=0,1637	3,90% [-1,40%; 9,30%] p=0,1495	1,54 [0,47; 5,05] p=0,4717

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nordamerika	7/32 (21,9%)	33,97 [29,01; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	8,68 [1,00; 75,30] p=0,0244	7,00 [0,91; 53,68] p=0,0612	18,80% [3,20%; 34,30%] p=0,0180	3,54 [0,43; 28,91] p=0,2389
Andere	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,30; 6,73] p=0,6555	1,39 [0,33; 5,88] p=0,6556	2,30% [-7,90%; 12,60%] p=0,6545	0,98 [0,22; 4,42] p=0,9837
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1331								
PVd	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	2/28 (7,1%)	NA [8,44; NA]	0,52 [0,04; 6,10] p=0,6006	0,54 [0,05; 5,59] p=0,6042	-3,30% [-15,40%; 8,80%] p=0,5924	0,33 [0,03; 3,65] p=0,3652
DPd	19/182 (10,4%)	NA [NA; NA]	6/183 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,44 [1,34; 8,82] p=0,0068	3,18 [1,30; 7,79] p=0,0112	7,20% [2,00%; 12,30%] p=0,0063	2,10 [0,84; 5,29] p=0,1134
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,5827								
1	6/68 (8,8%)	NA [NA; NA]	2/68 (2,9%)	NA [NA; NA]	3,19 [0,62; 16,42] p=0,1464	3,00 [0,63; 14,34] p=0,1687	5,90% [-2,00%; 13,70%] p=0,1418	2,37 [0,48; 11,76] p=0,2922
2 oder 3	14/140 (10,0%)	NA [NA; NA]	6/143 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,95; 6,80] p=0,0572	2,38 [0,94; 6,03] p=0,0665	5,80% [-0,20%; 11,80%] p=0,0562	1,42 [0,54; 3,72] p=0,4756
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,3230								
I	12/136 (8,8%)	NA [NA; NA]	3/132 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,16 [1,15; 15,10] p=0,0199	3,88 [1,12; 13,45] p=0,0323	6,60% [1,10%; 12,00%] p=0,0175	2,73 [0,77; 9,71] p=0,1212
II	6/60 (10,0%)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,55; 9,63] p=0,2465	2,17 [0,57; 8,28] p=0,2583	5,40% [-3,80%; 14,50%] p=0,2485	1,16 [0,28; 4,71] p=0,8368
III	2/12 (16,7%)	NA [6,18; NA]	2/14 (14,3%)	NA [2,76; NA]	1,20 [0,14; 10,12] p=0,8693	1,17 [0,19; 7,07] p=0,8668	2,40% [-25,60%; 30,30%] p=0,8673	0,54 [0,07; 4,13] p=0,5499

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,8021								
Ja	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,60 [0,49; 13,80] p=0,2493	2,39 [0,51; 11,10] p=0,2675	7,90% [-4,80%; 20,60%] p=0,2224	1,38 [0,28; 6,86] p=0,6982
Nein	14/164 (8,5%)	NA [NA; NA]	6/176 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,99; 7,05] p=0,0450	2,50 [0,99; 6,36] p=0,0537	5,10% [0,10%; 10,20%] p=0,0465	1,59 [0,61; 4,17] p=0,3426
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3728								
Niedrig	12/126 (9,5%)	NA [NA; NA]	3/129 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,42 [1,22; 16,07] p=0,0148	4,09 [1,18; 14,17] p=0,0260	7,20% [1,50%; 12,90%] p=0,0141	2,70 [0,76; 9,60] p=0,1257
Intermediär	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,32; 5,05] p=0,7285	1,25 [0,36; 4,39] p=0,7280	1,90% [-8,90%; 12,70%] p=0,7271	0,85 [0,23; 3,19] p=0,8147
Hoch	3/30 (10,0%)	NA [22,21; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,22 [0,32; 32,89] p=0,3047	3,00 [0,33; 27,23] p=0,3290	6,70% [-5,80%; 19,20%] p=0,2963	0,62 [0,04; 10,35] p=0,7361
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0466								
IgG	14/100 (14,0%)	NA [33,97; NA]	1/98 (1,0%)	NA [NA; NA]	15,79 [2,03; 122,59] p=0,0006	13,72 [1,84; 102,35] p=0,0106	13,00% [5,90%; 20,10%] p=0,0003	8,86 [1,16; 67,55] p=0,0354
Nicht-IgG	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,12; 4,86] p=0,7718	0,77 [0,14; 4,34] p=0,7710	-1,90% [-14,40%; 10,60%] p=0,7680	0,73 [0,12; 4,38] p=0,7302
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9868								
Hochrisiko	9/123 (7,3%)	NA [NA; NA]	5/132 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,65; 6,16] p=0,2173	1,93 [0,67; 5,61] p=0,2257	3,50% [-2,10%; 9,20%] p=0,2199	1,17 [0,39; 3,54] p=0,7776

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	10/69 (14,5%)	NA [33,97; NA]	0/70 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,50% [6,20%; 22,80%] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,6599								
≤30%	14/133 (10,5%)	NA [NA; NA]	4/121 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,44 [1,10; 10,76] p=0,0254	3,18 [1,08; 9,41] p=0,0362	7,20% [1,10%; 13,30%] p=0,0206	2,17 [0,71; 6,61] p=0,1742
>30% – <60%	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,35; 14,34] p=0,3835	2,13 [0,38; 12,00] p=0,3917	5,10% [-7,00%; 17,20%] p=0,4055	1,38 [0,23; 8,31] p=0,7228
≥60%	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,25; 9,95] p=0,6275	1,54 [0,27; 8,73] p=0,6285	2,50% [-7,50%; 12,50%] p=0,6258	0,90 [0,14; 5,55] p=0,9086
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0966								
<60 ml/min/1,73 m ²	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,05; 5,20] p=0,5686	0,53 [0,06; 4,85] p=0,5746	-3,30% [-13,70%; 7,20%] p=0,5384	0,35 [0,04; 3,38] p=0,3628
≥60 ml/min/1,73 m ²	19/181 (10,5%)	NA [NA; NA]	5/168 (3,0%)	NA [NA; NA]	3,82 [1,39; 10,48] p=0,0056	3,53 [1,35; 9,23] p=0,0103	7,50% [2,40%; 12,70%] p=0,0042	2,35 [0,87; 6,30] p=0,0913
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8240								
Normal	15/184 (8,2%)	NA [NA; NA]	5/171 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,95 [1,05; 8,29] p=0,0330	2,79 [1,03; 7,51] p=0,0425	5,20% [0,50%; 9,90%] p=0,0289	1,80 [0,65; 4,98] p=0,2564
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [6,18; NA]	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	3,25 [0,70; 15,06] p=0,1213	2,78 [0,73; 10,60] p=0,1348	13,30% [-4,80%; 31,50%] p=0,1506	1,88 [0,45; 7,89] p=0,3889

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,9901								
Ja	12/103 (11,7%)	NA [NA; NA]	4/96 (4,2%)	NA [NA; NA]	3,03 [0,94; 9,75] p=0,0530	2,80 [0,93; 8,37] p=0,0662	7,50% [0,10%; 14,90%] p=0,0467	1,56 [0,50; 4,89] p=0,4446
Nein	8/105 (7,6%)	NA [NA; NA]	4/115 (3,5%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,67; 7,84] p=0,1777	2,19 [0,68; 7,06] p=0,1893	4,10% [-1,90%; 10,20%] p=0,1819	1,59 [0,48; 5,30] p=0,4510
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9656								
Ja	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	1/46 (2,2%)	NA [NA; NA]	3,91 [0,42; 36,37] p=0,2017	3,68 [0,43; 31,73] p=0,2359	5,80% [-2,80%; 14,40%] p=0,1853	1,96 [0,22; 17,65] p=0,5486
Nein	16/158 (10,1%)	NA [NA; NA]	7/165 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,02; 6,36] p=0,0401	2,39 [1,01; 5,65] p=0,0476	5,90% [0,30%; 11,50%] p=0,0402	1,60 [0,66; 3,91] p=0,2996
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9907								
Ja	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/33 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-0,70%; 20,70%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA
Nein	17/178 (9,6%)	NA [NA; NA]	8/178 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,24 [0,94; 5,34] p=0,0623	2,13 [0,94; 4,80] p=0,0696	5,10% [-0,20%; 10,30%] p=0,0607	1,44 [0,62; 3,36] p=0,3953
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9998								
Ja	20/203 (9,9%)	NA [NA; NA]	8/205 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,16; 6,26] p=0,0176	2,52 [1,14; 5,60] p=0,0227	5,90% [1,10%; 10,80%] p=0,0169	1,66 [0,73; 3,78] p=0,2289
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9887								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [16,82; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Nein	19/200 (9,5%)	NA [NA; NA]	8/201 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,08; 5,93] p=0,0276	2,39 [1,07; 5,33] p=0,0336	5,50% [0,60%; 10,40%] p=0,0266	1,56 [0,68; 3,59] p=0,2904
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,8101								
Ja	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	4,51 [0,49; 41,79] p=0,1516	4,24 [0,49; 36,64] p=0,1898	6,00% [-2,20%; 14,20%] p=0,1525	2,28 [0,25; 20,64] p=0,4622
Nein	16/157 (10,2%)	NA [NA; NA]	7/157 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,97; 6,09] p=0,0516	2,29 [0,97; 5,40] p=0,0596	5,70% [0,00%; 11,50%] p=0,0498	1,56 [0,64; 3,81] p=0,3290
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9885								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [16,82; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Nein	19/203 (9,4%)	NA [NA; NA]	8/201 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,06; 5,83] p=0,0306	2,35 [1,05; 5,25] p=0,0368	5,40% [0,50%; 10,20%] p=0,0291	1,55 [0,68; 3,56] p=0,3002
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,8183								
Ja	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,46 [0,48; 41,38] p=0,1565	4,17 [0,48; 35,96] p=0,1943	6,30% [-2,40%; 15,10%] p=0,1550	2,26 [0,25; 20,44] p=0,4679
Nein	16/160 (10,0%)	NA [NA; NA]	7/161 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,98; 6,11] p=0,0500	2,30 [0,97; 5,44] p=0,0579	5,70% [0,00%; 11,30%] p=0,0485	1,56 [0,64; 3,80] p=0,3302

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
MySI_m-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5911								
0	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	1,27 [0,37; 4,37] p=0,7000
≥1	13/94 (13,8%)	NA [NA; NA]	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	3,45 [1,08; 11,02] p=0,0284	3,11 [1,05; 9,19] p=0,0399	9,40% [1,20%; 17,60%] p=0,0244	1,92 [0,62; 5,94] p=0,2566
MySI_m-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7307								
Männlich	12/116 (10,3%)	NA [NA; NA]	4/124 (3,2%)	NA [NA; NA]	3,46 [1,08; 11,06] p=0,0275	3,21 [1,06; 9,66] p=0,0384	7,10% [0,80%; 13,50%] p=0,0281	1,85 [0,60; 5,78] p=0,2865
Weiblich	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,57; 6,82] p=0,2745	1,89 [0,59; 6,06] p=0,2832	4,10% [-3,10%; 11,30%] p=0,2677	1,45 [0,43; 4,84] p=0,5514

Tabelle 4-201 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MySI_m-Q Total Symptom Score – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
MySI_m-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	31/211 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,42; 1,34] p=0,3386	0,79 [0,48; 1,29] p=0,3382	-3,20% [-9,60%; 3,30%] p=0,3361	0,52 [0,30; 0,89] p=0,0183
MySI_m-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3863								
Weiß	16/157 (10,2%)	NA [NA; NA]	23/157 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,34; 1,31] p=0,2318	0,70 [0,38; 1,27] p=0,2346	-4,50% [-11,70%; 2,80%] p=0,2299	0,48 [0,25; 0,91] p=0,0244

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	8/54 (14,8%)	NA [18,86; NA]	1,07 [0,37; 3,10] p=0,9016	1,06 [0,43; 2,61] p=0,9012	0,90% [-12,90%; 14,60%] p=0,9012	0,83 [0,31; 2,26] p=0,7229
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9085								
Europa	15/128 (11,7%)	NA [NA; NA]	22/129 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,32; 1,31] p=0,2240	0,69 [0,37; 1,26] p=0,2272	-5,30% [-13,90%; 3,20%] p=0,2215	0,49 [0,25; 0,95] p=0,0355
Nordamerika	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [1,00%; 24,00%] p=0,0325	NA [NA; NA] NA
Andere	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,16; 1,71] p=0,2860	0,58 [0,21; 1,60] p=0,2927	-7,60% [-21,30%; 6,10%] p=0,2785	0,40 [0,13; 1,21] p=0,1063
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,4645								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [23,20; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,26; 11,06] p=0,5812	1,61 [0,29; 8,91] p=0,5820	4,40% [-11,20%; 19,90%] p=0,5796	0,89 [0,12; 6,43] p=0,9065
DPd	21/182 (11,5%)	NA [NA; NA]	29/183 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,38; 1,27] p=0,2319	0,73 [0,43; 1,23] p=0,2342	-4,30% [-11,30%; 2,70%] p=0,2302	0,53 [0,30; 0,93] p=0,0273
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,1611								
1	9/68 (13,2%)	NA [NA; NA]	8/68 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,41; 3,17] p=0,7962	1,13 [0,46; 2,74] p=0,7956	1,50% [-9,60%; 12,60%] p=0,7954	1,02 [0,39; 2,64] p=0,9740
2 oder 3	15/140 (10,7%)	NA [NA; NA]	23/143 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,31; 1,26] p=0,1861	0,67 [0,36; 1,22] p=0,1898	-5,40% [-13,30%; 2,50%] p=0,1831	0,41 [0,21; 0,80] p=0,0086

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: $p=0,4740$								
I	16/136 (11,8%)	NA [NA; NA]	25/132 (18,9%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,29; 1,13] $p=0,1035$	0,62 [0,35; 1,11] $p=0,1076$	-7,20% [-15,80%; 1,40%] $p=0,1021$	0,46 [0,24; 0,87] $p=0,0165$
II	6/60 (10,0%)	NA [NA; NA]	4/65 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,45; 6,33] $p=0,4303$	1,63 [0,48; 5,48] $p=0,4337$	3,80% [-5,70%; 13,40%] $p=0,4313$	1,08 [0,30; 3,91] $p=0,9027$
III	2/12 (16,7%)	NA [2,40; NA]	2/14 (14,3%)	NA [1,28; NA]	1,20 [0,14; 10,12] $p=0,8693$	1,17 [0,19; 7,07] $p=0,8668$	2,40% [-25,60%; 30,30%] $p=0,8673$	0,73 [0,10; 5,28] $p=0,7568$
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: $p=0,3915$								
Ja	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	6/35 (17,1%)	NA [8,48; NA]	0,48 [0,13; 1,87] $p=0,2881$	0,53 [0,16; 1,73] $p=0,2940$	-8,10% [-23,20%; 7,00%] $p=0,2960$	0,36 [0,10; 1,33] $p=0,1270$
Nein	20/164 (12,2%)	NA [NA; NA]	25/176 (14,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,45; 1,58] $p=0,5854$	0,86 [0,50; 1,49] $p=0,5855$	-2,00% [-9,20%; 5,20%] $p=0,5838$	0,61 [0,34; 1,10] $p=0,1013$
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: $p=0,9570$								
Niedrig	15/126 (11,9%)	NA [NA; NA]	20/129 (15,5%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,36; 1,51] $p=0,4046$	0,77 [0,41; 1,43] $p=0,4058$	-3,60% [-12,00%; 4,80%] $p=0,4024$	0,56 [0,29; 1,11] $p=0,0980$
Intermediär	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,23; 2,86] $p=0,7510$	0,83 [0,27; 2,56] $p=0,7503$	-1,90% [-13,70%; 9,90%] $p=0,7497$	0,58 [0,18; 1,92] $p=0,3730$
Hoch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [9,20; NA]	0,77 [0,18; 3,20] $p=0,7200$	0,80 [0,24; 2,69] $p=0,7185$	-3,30% [-21,40%; 14,70%] $p=0,7174$	0,51 [0,13; 1,93] $p=0,3180$

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9882								
IgG	13/100 (13,0%)	NA [NA; NA]	15/98 (15,3%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,37; 1,84] p=0,6423	0,85 [0,43; 1,69] p=0,6420	-2,30% [-12,00%; 7,40%] p=0,6415	0,62 [0,29; 1,32] p=0,2159
Nicht-IgG	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10% [-21,40%; -0,80%] p=0,0339	NA [NA; NA] p=0,9968
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6360								
Hochrisiko	13/123 (10,6%)	NA [NA; NA]	19/132 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,33; 1,49] p=0,3578	0,73 [0,38; 1,42] p=0,3600	-3,80% [-11,90%; 4,30%] p=0,3539	0,51 [0,25; 1,04] p=0,0641
Standardrisiko	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	10/70 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,29; 2,13] p=0,6377	0,81 [0,34; 1,93] p=0,6374	-2,70% [-13,80%; 8,50%] p=0,6360	0,67 [0,26; 1,70] p=0,4010
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4992								
$\leq 30\%$	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	19/121 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,39; 1,59] p=0,5059	0,81 [0,44; 1,49] p=0,5058	-2,90% [-11,50%; 5,70%] p=0,5064	0,62 [0,32; 1,21] p=0,1599
$>30\% - <60\%$	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [18,20; NA]	1,46 [0,28; 7,79] p=0,6553	1,42 [0,31; 6,57] p=0,6543	2,90% [-9,90%; 15,70%] p=0,6615	1,10 [0,22; 5,53] p=0,9049
$\geq 60\%$	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	8/43 (18,6%)	NA [9,40; NA]	0,46 [0,13; 1,67] p=0,2321	0,51 [0,17; 1,57] p=0,2423	-9,10% [-23,70%; 5,60%] p=0,2238	0,29 [0,09; 0,97] p=0,0450
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5746								
<60 ml/min/1,73 m ²	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,25; 5,92] p=0,8074	1,19 [0,29; 4,93] p=0,8059	1,80% [-12,90%; 16,50%] p=0,8093	0,95 [0,21; 4,30] p=0,9425

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	21/181 (11,6%)	NA [NA; NA]	27/168 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,37; 1,27] p=0,2265	0,72 [0,42; 1,23] p=0,2284	-4,50% [-11,70%; 2,80%] p=0,2272	0,52 [0,29; 0,92] p=0,0250
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6916								
Normal	22/184 (12,0%)	NA [NA; NA]	28/171 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,38; 1,27] p=0,2325	0,73 [0,43; 1,23] p=0,2343	-4,40% [-11,70%; 2,80%] p=0,2331	0,52 [0,30; 0,92] p=0,0242
Beeinträchtigt	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,17; 7,24] p=0,9050	1,11 [0,20; 6,18] p=0,9042	0,80% [-12,90%; 14,60%] p=0,9054	0,91 [0,15; 5,52] p=0,9149
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0753								
Ja	9/103 (8,7%)	NA [NA; NA]	16/96 (16,7%)	NA [22,31; NA]	0,48 [0,20; 1,14] p=0,0926	0,52 [0,24; 1,13] p=0,0993	-7,90% [-17,20%; 1,30%] p=0,0925	0,33 [0,14; 0,75] p=0,0080
Nein	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	15/115 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,51; 2,40] p=0,7890	1,09 [0,56; 2,13] p=0,7886	1,20% [-7,90%; 10,30%] p=0,7889	0,87 [0,42; 1,79] p=0,7065
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5598								
Ja	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	4/46 (8,7%)	22,31 [22,31; NA]	1,43 [0,38; 5,43] p=0,5984	1,38 [0,42; 4,58] p=0,5989	3,30% [-8,80%; 15,40%] p=0,5938	0,60 [0,15; 2,34] p=0,4624
Nein	18/158 (11,4%)	NA [NA; NA]	27/165 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,35; 1,25] p=0,1978	0,70 [0,40; 1,21] p=0,2010	-5,00% [-12,50%; 2,50%] p=0,1945	0,52 [0,28; 0,95] p=0,0329
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6980								
Ja	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	4/33 (12,1%)	22,31 [NA; NA]	0,81 [0,17; 3,94] p=0,7907	0,82 [0,20; 3,39] p=0,7896	-2,10% [-17,60%; 13,30%] p=0,7881	0,39 [0,08; 1,93] p=0,2486

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	21/178 (11,8%)	NA [NA; NA]	27/178 (15,2%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,41; 1,38] p=0,3525	0,78 [0,46; 1,32] p=0,3537	-3,40% [-10,50%; 3,70%] p=0,3512	0,58 [0,33; 1,03] p=0,0642
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,7504								
Ja	23/203 (11,3%)	NA [NA; NA]	30/205 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,42; 1,33] p=0,3215	0,77 [0,47; 1,29] p=0,3229	-3,30% [-9,80%; 3,20%] p=0,3201	0,56 [0,32; 0,96] p=0,0357
Nein	1/5 (20,0%)	NA [4,27; NA]	1/6 (16,7%)	NA [2,56; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	0,58 [0,03; 10,25] p=0,7082
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,7763								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [4,27; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,97; NA]	0,57 [0,04; 7,74] p=0,6801	0,63 [0,07; 5,71] p=0,6772	-7,50% [-41,30%; 26,30%] p=0,6633	0,47 [0,04; 5,19] p=0,5379
Nein	23/200 (11,5%)	NA [NA; NA]	29/201 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,43; 1,39] p=0,3835	0,80 [0,48; 1,33] p=0,3844	-2,90% [-9,50%; 3,60%] p=0,3823	0,57 [0,33; 1,00] p=0,0490
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,5919								
Ja	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	5/54 (9,3%)	NA [22,31; NA]	1,31 [0,37; 4,58] p=0,6767	1,27 [0,41; 3,91] p=0,6761	2,50% [-9,20%; 14,30%] p=0,6759	0,63 [0,18; 2,14] p=0,4546
Nein	18/157 (11,5%)	NA [NA; NA]	26/157 (16,6%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,34; 1,25] p=0,1941	0,69 [0,40; 1,21] p=0,1971	-5,10% [-12,80%; 2,60%] p=0,1922	0,53 [0,29; 0,97] p=0,0393
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9857								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9978

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	24/203 (11,8%)	NA [NA; NA]	29/201 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,45; 1,42] p=0,4386	0,82 [0,49; 1,36] p=0,4391	-2,60% [-9,20%; 4,00%] p=0,4379	0,59 [0,34; 1,03] p=0,0619
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,6024								
Ja	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [22,31; NA]	1,34 [0,34; 5,31] p=0,6803	1,30 [0,37; 4,56] p=0,6798	2,40% [-9,00%; 13,90%] p=0,6793	0,63 [0,16; 2,50] p=0,5143
Nein	19/160 (11,9%)	NA [NA; NA]	27/161 (16,8%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,35; 1,26] p=0,2114	0,71 [0,41; 1,22] p=0,2141	-4,90% [-12,50%; 2,70%] p=0,2094	0,54 [0,30; 0,97] p=0,0407
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8772								
0	13/114 (11,4%)	NA [NA; NA]	17/121 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,36; 1,71] p=0,5444	0,81 [0,41; 1,59] p=0,5447	-2,60% [-11,20%; 5,90%] p=0,5421	0,55 [0,27; 1,14] p=0,1098
≥1	11/94 (11,7%)	NA [NA; NA]	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,31; 1,68] p=0,4470	0,75 [0,36; 1,57] p=0,4477	-3,90% [-13,80%; 6,10%] p=0,4462	0,59 [0,27; 1,31] p=0,1950
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8301								
Männlich	10/116 (8,6%)	NA [NA; NA]	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,40; 2,38] p=0,9454	0,97 [0,43; 2,20] p=0,9453	-0,30% [-7,40%; 6,90%] p=0,9453	0,61 [0,26; 1,46] p=0,2681
Weiblich	14/92 (15,2%)	NA [NA; NA]	20/87 (23,0%)	NA [22,31; NA]	0,60 [0,28; 1,28] p=0,1865	0,66 [0,36; 1,23] p=0,1899	-7,80% [-19,30%; 3,70%] p=0,1850	0,56 [0,28; 1,12] p=0,1016

Tabelle 4-202 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MySim-Q Total Symptom Score – Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	6/208 (2,9%)	NA [NA; NA]	14/211 (6,6%)	NA [35,65; NA]	0,42 [0,16; 1,12] p=0,0757	0,44 [0,17; 1,13] p=0,0863	-3,70% [-7,80%; 0,40%] p=0,0739	0,24 [0,09; 0,68] p=0,0068
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5421								
Weiß	4/157 (2,5%)	NA [NA; NA]	11/157 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,11; 1,11] p=0,0644	0,36 [0,12; 1,12] p=0,0774	-4,50% [-9,20%; 0,20%] p=0,0625	0,23 [0,07; 0,72] p=0,0120
Andere	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	3/54 (5,6%)	35,65 [NA; NA]	0,69 [0,11; 4,33] p=0,6957	0,71 [0,12; 4,05] p=0,6961	-1,60% [-9,70%; 6,50%] p=0,6928	0,48 [0,08; 2,98] p=0,4288
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9199								
Europa	4/128 (3,1%)	NA [NA; NA]	10/129 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,12; 1,26] p=0,1029	0,40 [0,13; 1,25] p=0,1162	-4,60% [-10,10%; 0,90%] p=0,0999	0,28 [0,09; 0,89] p=0,0304
Nordamerika	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,10% [-2,90%; 9,20%] p=0,3096	NA [NA; NA] NA
Andere	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	35,65 [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,27] p=0,1855	0,26 [0,03; 2,25] p=0,2211	-5,90% [-14,50%; 2,60%] p=0,1743	0,13 [0,01; 1,19] p=0,0706
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,3823								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [28,71; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,14; 8,31] p=0,9392	1,08 [0,16; 7,10] p=0,9386	0,50% [-13,40%; 14,50%] p=0,9387	0,36 [0,03; 4,14] p=0,4090
DPd	4/182 (2,2%)	NA [NA; NA]	12/183 (6,6%)	NA [35,65; NA]	0,32 [0,10; 1,01] p=0,0422	0,34 [0,11; 1,02] p=0,0542	-4,40% [-8,50%; -0,20%] p=0,0405	0,21 [0,07; 0,67] p=0,0080

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,2664								
1	2/68 (2,9%)	NA [NA; NA]	2/68 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,14; 7,31] p=1,0000	1,00 [0,14; 6,90] p=1,0000	0,00% [-5,70%; 5,70%] p=1,0000	0,91 [0,13; 6,49] p=0,9238
2 oder 3	4/140 (2,9%)	NA [NA; NA]	12/143 (8,4%)	NA [35,65; NA]	0,32 [0,10; 1,02] p=0,0442	0,34 [0,11; 1,03] p=0,0565	-5,50% [-10,90%; -0,20%] p=0,0413	0,19 [0,06; 0,59] p=0,0040
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9999								
I	4/136 (2,9%)	NA [NA; NA]	13/132 (9,8%)	35,65 [35,65; NA]	0,28 [0,09; 0,87] p=0,0206	0,30 [0,10; 0,89] p=0,0305	-6,90% [-12,70%; -1,10%] p=0,0201	0,19 [0,06; 0,59] p=0,0041
II	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,30% [-1,20%; 7,90%] p=0,1503	NA [NA; NA] NA
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/14 (7,1%)	NA [1,54; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,10% [-20,60%; 6,30%] p=0,2994	NA [NA; NA] p=0,9984
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,9700								
Ja	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	3/35 (8,6%)	NA [11,70; NA]	0,51 [0,08; 3,22] p=0,4682	0,53 [0,09; 3,00] p=0,4732	-4,00% [-15,20%; 7,10%] p=0,4784	0,21 [0,03; 1,38] p=0,1039
Nein	4/164 (2,4%)	NA [NA; NA]	11/176 (6,3%)	NA [35,65; NA]	0,38 [0,12; 1,20] p=0,0878	0,39 [0,13; 1,20] p=0,1010	-3,80% [-8,10%; 0,50%] p=0,0813	0,25 [0,08; 0,80] p=0,0193
MySiM-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8606								
Niedrig	3/126 (2,4%)	NA [NA; NA]	9/129 (7,0%)	NA [35,65; NA]	0,33 [0,09; 1,23] p=0,0838	0,34 [0,10; 1,23] p=0,1006	-4,60% [-9,70%; 0,50%] p=0,0797	0,23 [0,06; 0,85] p=0,0276

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,10; 4,08] p=0,6483	0,67 [0,12; 3,83] p=0,6493	-1,90% [-10,10%; 6,30%] p=0,6463	0,43 [0,07; 2,57] p=0,3520
Hoch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,04; 5,63] p=0,5569	0,50 [0,05; 5,22] p=0,5626	-3,30% [-14,30%; 7,70%] p=0,5524	0,27 [0,02; 3,26] p=0,3042
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9933								
IgG	4/100 (4,0%)	NA [NA; NA]	7/98 (7,1%)	35,65 [35,65; NA]	0,54 [0,15; 1,91] p=0,3356	0,56 [0,17; 1,85] p=0,3422	-3,10% [-9,50%; 3,20%] p=0,3346	0,42 [0,12; 1,46] p=0,1729
Nicht-IgG	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/36 (2,8%)	NA [18,69; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,80% [-8,10%; 2,60%] p=0,3105	NA [NA; NA] p=0,9984
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9211								
Hochrisiko	4/123 (3,3%)	NA [NA; NA]	9/132 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,14; 1,53] p=0,1967	0,48 [0,15; 1,51] p=0,2078	-3,60% [-8,90%; 1,80%] p=0,1890	0,27 [0,08; 0,88] p=0,0307
Standardrisiko	1/69 (1,4%)	NA [NA; NA]	4/70 (5,7%)	NA [35,65; NA]	0,24 [0,03; 2,23] p=0,1786	0,25 [0,03; 2,21] p=0,2144	-4,30% [-10,40%; 1,90%] p=0,1723	0,24 [0,03; 2,25] p=0,2133
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,8837								
≤30%	4/133 (3,0%)	NA [NA; NA]	9/121 (7,4%)	NA [35,65; NA]	0,39 [0,12; 1,29] p=0,1102	0,40 [0,13; 1,28] p=0,1233	-4,40% [-9,90%; 1,10%] p=0,1146	0,28 [0,09; 0,92] p=0,0357
>30% – <60%	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [27,83; NA]	0,70 [0,06; 8,08] p=0,7754	0,71 [0,07; 7,49] p=0,7754	-1,30% [-10,10%; 7,40%] p=0,7675	0,43 [0,04; 4,95] p=0,4966
≥60%	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	3/43 (7,0%)	NA [18,69; NA]	0,33 [0,03; 3,26] p=0,3200	0,34 [0,04; 3,15] p=0,3432	-4,60% [-13,50%; 4,30%] p=0,3116	0,17 [0,02; 1,65] p=0,1260

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9897								
<60 ml/min/1,73 m ²	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,70% [-10,90%; 1,60%] p=0,1475	NA [NA; NA] p=0,9977
≥60 ml/min/1,73 m ²	6/181 (3,3%)	NA [NA; NA]	12/168 (7,1%)	35,65 [35,65; NA]	0,45 [0,16; 1,22] p=0,1067	0,46 [0,18; 1,21] p=0,1160	-3,80% [-8,50%; 0,90%] p=0,1094	0,30 [0,11; 0,81] p=0,0172
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5767								
Normal	5/184 (2,7%)	NA [NA; NA]	12/171 (7,0%)	NA [35,65; NA]	0,37 [0,13; 1,07] p=0,0583	0,39 [0,14; 1,08] p=0,0689	-4,30% [-8,80%; 0,20%] p=0,0606	0,24 [0,08; 0,68] p=0,0073
Beeinträchtigt	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,07; 9,63] p=0,8796	0,83 [0,08; 8,71] p=0,8790	-0,80% [-11,30%; 9,60%] p=0,8760	0,64 [0,06; 7,10] p=0,7165
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,4177								
Ja	2/103 (1,9%)	NA [NA; NA]	6/96 (6,3%)	35,65 [NA; NA]	0,30 [0,06; 1,51] p=0,1230	0,31 [0,06; 1,50] p=0,1460	-4,30% [-9,80%; 1,20%] p=0,1266	0,17 [0,03; 0,87] p=0,0331
Nein	4/105 (3,8%)	NA [NA; NA]	8/115 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,15; 1,81] p=0,3057	0,55 [0,17; 1,77] p=0,3134	-3,10% [-9,10%; 2,80%] p=0,2973	0,36 [0,11; 1,22] p=0,1019
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0913								
Ja	4/50 (8,0%)	NA [28,71; NA]	2/46 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,33; 10,98] p=0,4626	1,84 [0,35; 9,58] p=0,4687	3,70% [-5,90%; 13,20%] p=0,4537	0,83 [0,14; 4,83] p=0,8354
Nein	2/158 (1,3%)	NA [NA; NA]	12/165 (7,3%)	NA [35,65; NA]	0,16 [0,04; 0,74] p=0,0081	0,17 [0,04; 0,77] p=0,0207	-6,00% [-10,30%; -1,70%] p=0,0065	0,11 [0,03; 0,51] p=0,0046

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,5644$								
Ja	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,15; 8,39] $p=0,9221$	1,10 [0,17; 7,33] $p=0,9215$	0,60% [-11,50%; 12,70%] $p=0,9217$	0,60 [0,08; 4,44] $p=0,6179$
Nein	4/178 (2,2%)	NA [NA; NA]	12/178 (6,7%)	NA [35,65; NA]	0,32 [0,10; 1,01] $p=0,0410$	0,33 [0,11; 1,01] $p=0,0529$	-4,50% [-8,80%; -0,20%] $p=0,0395$	0,21 [0,07; 0,67] $p=0,0080$
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: $p=0,9996$								
Ja	6/203 (3,0%)	NA [NA; NA]	14/205 (6,8%)	NA [35,65; NA]	0,42 [0,16; 1,10] $p=0,0703$	0,43 [0,17; 1,10] $p=0,0796$	-3,90% [-8,00%; 0,30%] $p=0,0684$	0,27 [0,10; 0,72] $p=0,0084$
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: $p=0,9913$								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	27,83 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] $p=0,2918$	NA [NA; NA] $p=1,0000$
Nein	6/200 (3,0%)	NA [NA; NA]	13/201 (6,5%)	NA [35,65; NA]	0,45 [0,17; 1,20] $p=0,1026$	0,46 [0,18; 1,20] $p=0,1120$	-3,50% [-7,60%; 0,70%] $p=0,1008$	0,30 [0,11; 0,79] $p=0,0148$
MySim-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: $p=0,1150$								
Ja	4/51 (7,8%)	NA [28,71; NA]	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,31; 6,81] $p=0,6402$	1,41 [0,33; 6,00] $p=0,6405$	2,30% [-7,30%; 11,90%] $p=0,6398$	0,65 [0,14; 3,02] $p=0,5796$
Nein	2/157 (1,3%)	NA [NA; NA]	11/157 (7,0%)	35,65 [35,65; NA]	0,17 [0,04; 0,79] $p=0,0109$	0,18 [0,04; 0,81] $p=0,0250$	-5,70% [-10,10%; -1,40%] $p=0,0100$	0,12 [0,03; 0,55] $p=0,0061$

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9925								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	27,83 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=1,0000
Nein	6/203 (3,0%)	NA [NA; NA]	13/201 (6,5%)	NA [35,65; NA]	0,44 [0,16; 1,18] p=0,0959	0,46 [0,18; 1,18] p=0,1052	-3,50% [-7,60%; 0,60%] p=0,0949	0,29 [0,11; 0,78] p=0,0140
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1222								
Ja	4/48 (8,3%)	NA [28,71; NA]	3/50 (6,0%)	NA [12,19; NA]	1,42 [0,30; 6,73] p=0,6555	1,39 [0,33; 5,88] p=0,6556	2,30% [-7,90%; 12,60%] p=0,6545	0,63 [0,14; 2,92] p=0,5522
Nein	2/160 (1,3%)	NA [NA; NA]	11/161 (6,8%)	35,65 [35,65; NA]	0,17 [0,04; 0,79] p=0,0113	0,18 [0,04; 0,81] p=0,0255	-5,60% [-9,80%; -1,30%] p=0,0102	0,12 [0,03; 0,55] p=0,0062
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7928								
0	3/114 (2,6%)	NA [NA; NA]	8/121 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,10; 1,48] p=0,1497	0,40 [0,11; 1,46] p=0,1655	-4,00% [-9,30%; 1,30%] p=0,1421	0,24 [0,06; 0,91] p=0,0363
≥ 1	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	6/90 (6,7%)	35,65 [35,65; NA]	0,46 [0,11; 1,90] p=0,2759	0,48 [0,12; 1,86] p=0,2868	-3,50% [-9,70%; 2,80%] p=0,2765	0,36 [0,09; 1,45] p=0,1490
MySIIm-Q Total Symptom Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6342								
Männlich	3/116 (2,6%)	NA [NA; NA]	5/124 (4,0%)	NA [35,65; NA]	0,63 [0,15; 2,71] p=0,5337	0,64 [0,16; 2,62] p=0,5366	-1,40% [-6,00%; 3,10%] p=0,5296	0,34 [0,08; 1,45] p=0,1459
Weiblich	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	9/87 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,12] p=0,0589	0,32 [0,09; 1,13] p=0,0756	-7,10% [-14,40%; 0,30%] p=0,0591	0,25 [0,07; 0,92] p=0,0366

Morbidität – PGIS - RCTTabelle 4-203 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGIS – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	151/208 (72,6%)	2,99 [2,66; 3,61]	115/211 (54,5%)	3,06 [2,20; 6,41]	2,19 [1,47; 3,29] p=0,0001	1,34 [1,15; 1,56] p=0,0002	18,40% [9,20%; 27,60%] p<0,0001	1,38 [1,07; 1,76] p=0,0112
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7834								
Weiß	114/157 (72,6%)	3,09 [2,66; 3,91]	84/157 (53,5%)	3,06 [2,10; 9,46]	2,30 [1,44; 3,69] p=0,0005	1,36 [1,14; 1,62] p=0,0006	19,10% [8,60%; 29,60%] p=0,0003	1,37 [1,03; 1,82] p=0,0278
Andere	37/51 (72,5%)	2,99 [1,94; 4,04]	31/54 (57,4%)	2,96 [1,41; 8,57]	1,96 [0,86; 4,44] p=0,1062	1,26 [0,95; 1,68] p=0,1075	15,10% [-2,90%; 33,10%] p=0,0992	1,28 [0,80; 2,07] p=0,3068
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7277								
Europa	88/128 (68,8%)	3,25 [2,56; 4,57]	69/129 (53,5%)	3,12 [2,33; 9,27]	1,91 [1,15; 3,18] p=0,0123	1,28 [1,05; 1,57] p=0,0133	15,30% [3,50%; 27,00%] p=0,0110	1,28 [0,94; 1,76] p=0,1223
Nordamerika	23/32 (71,9%)	3,02 [2,20; 5,72]	18/32 (56,3%)	2,23 [1,31; 29,34]	1,99 [0,70; 5,62] p=0,1962	1,28 [0,88; 1,86] p=0,1997	15,60% [-7,60%; 38,80%] p=0,1868	1,23 [0,65; 2,33] p=0,5281
Andere	40/48 (83,3%)	2,76 [2,04; 3,68]	28/50 (56,0%)	2,92 [1,28; 10,51]	3,93 [1,53; 10,08] p=0,0035	1,49 [1,13; 1,96] p=0,0048	27,30% [10,00%; 44,70%] p=0,0020	1,52 [0,93; 2,47] p=0,0924
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,4820								
PVd	15/26 (57,7%)	2,73 [0,30; 28,06]	15/28 (53,6%)	2,69 [1,35; NA]	1,18 [0,40; 3,46] p=0,7629	1,08 [0,67; 1,74] p=0,7606	4,10% [-22,40%; 30,60%] p=0,7605	1,10 [0,52; 2,30] p=0,8087

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
DPd	136/182 (74,7%)	2,99 [2,66; 3,68]	100/183 (54,6%)	3,06 [2,10; 8,94]	2,45 [1,57; 3,82] p<0,0001	1,37 [1,17; 1,60] p<0,0001	20,10% [10,50%; 29,70%] p<0,0001	1,38 [1,07; 1,79] p=0,0146
PGIS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,0889								
1	46/68 (67,6%)	3,58 [2,83; 6,67]	45/68 (66,2%)	2,27 [1,97; 9,27]	1,07 [0,52; 2,18] p=0,8559	1,02 [0,81; 1,29] p=0,8554	1,50% [-14,30%; 17,30%] p=0,8554	1,02 [0,68; 1,55] p=0,9131
2 oder 3	105/140 (75,0%)	2,79 [2,46; 3,61]	70/143 (49,0%)	3,06 [2,30; 9,66]	3,13 [1,89; 5,18] p<0,0001	1,53 [1,26; 1,86] p<0,0001	26,00% [15,20%; 36,90%] p<0,0001	1,57 [1,16; 2,13] p=0,0036
PGIS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,7135								
I	98/136 (72,1%)	3,29 [2,89; 4,83]	73/132 (55,3%)	5,72 [2,92; 12,03]	2,08 [1,25; 3,46] p=0,0044	1,30 [1,08; 1,57] p=0,0052	16,80% [5,40%; 28,10%] p=0,0038	1,38 [1,02; 1,87] p=0,0367
II	45/60 (75,0%)	2,27 [0,30; 2,79]	35/65 (53,8%)	2,07 [1,31; 3,06]	2,57 [1,20; 5,50] p=0,0142	1,39 [1,06; 1,82] p=0,0155	21,20% [4,80%; 37,50%] p=0,0112	1,44 [0,92; 2,25] p=0,1113
III	8/12 (66,7%)	6,18 [0,16; NA]	7/14 (50,0%)	2,33 [0,99; NA]	2,00 [0,41; 9,84] p=0,4004	1,33 [0,69; 2,58] p=0,3923	16,70% [-20,70%; 54,00%] p=0,3822	0,84 [0,30; 2,35] p=0,7361
PGIS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,1619								
Ja	31/44 (70,5%)	2,96 [2,27; 3,61]	20/35 (57,1%)	2,00 [1,28; 2,96]	1,79 [0,70; 4,54] p=0,2221	1,23 [0,87; 1,74] p=0,2340	13,30% [-7,90%; 34,50%] p=0,2190	0,75 [0,41; 1,36] p=0,3487
Nein	120/164 (73,2%)	3,02 [2,56; 3,98]	95/176 (54,0%)	3,38 [2,30; 9,66]	2,33 [1,48; 3,67] p=0,0002	1,36 [1,15; 1,60] p=0,0003	19,20% [9,20%; 29,20%] p=0,0002	1,43 [1,09; 1,87] p=0,0100
PGIS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3895								
Niedrig	92/126 (73,0%)	3,68 [2,89; 6,34]	75/129 (58,1%)	2,96 [2,10; 8,94]	1,95 [1,15; 3,30] p=0,0127	1,26 [1,05; 1,50] p=0,0135	14,90% [3,40%; 26,40%] p=0,0113	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2675

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	37/52 (71,2%)	2,33 [0,43; 3,06]	27/52 (51,9%)	3,06 [1,97; 22,31]	2,28 [1,02; 5,13] p=0,0449	1,37 [1,00; 1,88] p=0,0489	19,20% [0,90%; 37,60%] p=0,0398	1,68 [1,02; 2,76] p=0,0426
Hoch	22/30 (73,3%)	2,69 [0,30; 6,18]	13/30 (43,3%)	3,12 [1,22; NA]	3,60 [1,22; 10,64] p=0,0194	1,69 [1,07; 2,69] p=0,0258	30,00% [6,20%; 53,80%] p=0,0134	1,58 [0,79; 3,17] p=0,1996
PGIS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3346								
IgG	78/100 (78,0%)	2,89 [2,23; 3,68]	57/98 (58,2%)	3,06 [2,00; 8,94]	2,55 [1,37; 4,74] p=0,0028	1,34 [1,10; 1,63] p=0,0036	19,80% [7,10%; 32,50%] p=0,0022	1,56 [1,10; 2,20] p=0,0115
Nicht-IgG	19/31 (61,3%)	2,76 [0,30; 9,79]	20/36 (55,6%)	2,33 [1,31; 9,66]	1,27 [0,48; 3,37] p=0,6377	1,10 [0,74; 1,65] p=0,6341	5,70% [-17,90%; 29,30%] p=0,6340	1,13 [0,60; 2,14] p=0,7002
PGIS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0357								
Hochrisiko	88/123 (71,5%)	3,42 [2,69; 4,57]	72/132 (54,5%)	2,96 [2,04; 6,41]	2,10 [1,25; 3,53] p=0,0051	1,31 [1,08; 1,59] p=0,0055	17,00% [5,30%; 28,60%] p=0,0042	1,19 [0,87; 1,63] p=0,2731
Standardrisiko	54/69 (78,3%)	2,89 [2,04; 3,15]	37/70 (52,9%)	5,72 [2,30; 23,39]	3,21 [1,53; 6,73] p=0,0017	1,48 [1,15; 1,91] p=0,0024	25,40% [10,20%; 40,60%] p=0,0011	2,09 [1,36; 3,20] p=0,0007
PGIS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,8165								
≤30%	99/133 (74,4%)	3,25 [2,79; 4,57]	69/121 (57,0%)	2,96 [2,10; 5,72]	2,19 [1,29; 3,73] p=0,0035	1,30 [1,09; 1,57] p=0,0045	17,40% [5,90%; 28,90%] p=0,0031	1,27 [0,94; 1,73] p=0,1247
>30% – <60%	21/31 (67,7%)	2,53 [1,28; 7,62]	23/44 (52,3%)	3,06 [1,35; 17,91]	1,92 [0,74; 5,00] p=0,1833	1,30 [0,89; 1,88] p=0,1725	15,50% [-6,60%; 37,60%] p=0,1702	1,38 [0,76; 2,51] p=0,2966
≥60%	30/42 (71,4%)	2,69 [1,05; 3,81]	21/43 (48,8%)	3,12 [1,38; 22,31]	2,62 [1,07; 6,43] p=0,0346	1,46 [1,02; 2,10] p=0,0389	22,60% [2,30%; 42,80%] p=0,0287	1,58 [0,90; 2,76] p=0,1100

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,1329								
<60 ml/min/1,73 m ²	18/27 (66,7%)	2,69 [1,02; 6,34]	26/43 (60,5%)	2,04 [1,22; 3,12]	1,31 [0,48; 3,58] p=0,6038	1,10 [0,77; 1,58] p=0,5949	6,20% [-16,80%; 29,20%] p=0,5974	0,92 [0,50; 1,69] p=0,7756
\geq 60 ml/min/1,73 m ²	133/181 (73,5%)	2,99 [2,56; 3,68]	89/168 (53,0%)	3,38 [2,69; 9,46]	2,46 [1,57; 3,85] p<0,0001	1,39 [1,17; 1,64] p=0,0001	20,50% [10,60%; 30,40%] p<0,0001	1,48 [1,13; 1,94] p=0,0044
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5924								
Normal	131/184 (71,2%)	3,09 [2,73; 3,81]	89/171 (52,0%)	3,38 [2,27; 9,66]	2,28 [1,47; 3,53] p=0,0002	1,37 [1,15; 1,62] p=0,0003	19,10% [9,20%; 29,10%] p=0,0002	1,42 [1,09; 1,87] p=0,0104
Beeinträchtigt	20/24 (83,3%)	2,69 [0,26; 4,57]	26/40 (65,0%)	2,10 [1,31; 6,41]	2,69 [0,77; 9,44] p=0,1171	1,28 [0,96; 1,71] p=0,0924	18,30% [-2,70%; 39,30%] p=0,0870	1,20 [0,67; 2,16] p=0,5394
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5156								
Ja	77/103 (74,8%)	2,76 [2,27; 3,68]	48/96 (50,0%)	3,06 [2,07; 8,94]	2,96 [1,63; 5,39] p=0,0003	1,50 [1,19; 1,88] p=0,0006	24,80% [11,70%; 37,80%] p=0,0002	1,42 [0,99; 2,04] p=0,0571
Nein	74/105 (70,5%)	3,29 [2,76; 4,83]	67/115 (58,3%)	2,96 [2,07; 9,66]	1,71 [0,98; 2,99] p=0,0598	1,21 [0,99; 1,48] p=0,0597	12,20% [-0,30%; 24,80%] p=0,0563	1,26 [0,90; 1,76] p=0,1718
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7247								
Ja	32/50 (64,0%)	3,68 [0,33; 7,62]	21/46 (45,7%)	4,34 [1,48; NA]	2,12 [0,93; 4,80] p=0,0724	1,40 [0,96; 2,04] p=0,0796	18,30% [-1,30%; 37,90%] p=0,0666	1,26 [0,72; 2,23] p=0,4161
Nein	119/158 (75,3%)	2,99 [2,66; 3,58]	94/165 (57,0%)	2,96 [2,10; 8,57]	2,31 [1,43; 3,71] p=0,0005	1,32 [1,13; 1,55] p=0,0006	18,30% [8,20%; 28,50%] p=0,0004	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0298

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9365								
Ja	20/30 (66,7%)	3,68 [0,26; 9,96]	14/33 (42,4%)	4,34 [2,00; 9,46]	2,71 [0,97; 7,57] p=0,0558	1,57 [0,98; 2,52] p=0,0601	24,20% [0,40%; 48,10%] p=0,0464	1,40 [0,69; 2,84] p=0,3510
Nein	131/178 (73,6%)	2,99 [2,69; 3,61]	101/178 (56,7%)	2,96 [2,07; 8,57]	2,13 [1,36; 3,32] p=0,0009	1,30 [1,11; 1,51] p=0,0010	16,90% [7,10%; 26,60%] p=0,0007	1,33 [1,03; 1,73] p=0,0311
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,3308								
Ja	149/203 (73,4%)	2,99 [2,69; 3,68]	109/205 (53,2%)	3,06 [2,23; 8,57]	2,43 [1,60; 3,68] p<0,0001	1,38 [1,19; 1,61] p<0,0001	20,20% [11,10%; 29,40%] p<0,0001	1,39 [1,08; 1,78] p=0,0095
Nein	2/5 (40,0%)	2,20 [0,16; NA]	6/6 (100,0%)	1,58 [0,89; 9,46]	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,14; 1,17] p=0,0943	-60,00% [-100,00%; -17,10%] p=0,0033	0,71 [0,14; 3,75] p=0,6895
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,3948								
Ja	4/8 (50,0%)	17,35 [0,16; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,85; NA]	4,00 [0,50; 31,98] p=0,1923	2,50 [0,60; 10,34] p=0,2060	30,00% [-12,60%; 72,60%] p=0,1675	2,73 [0,50; 15,02] p=0,2470
Nein	147/200 (73,5%)	2,99 [2,60; 3,61]	113/201 (56,2%)	2,96 [2,20; 5,72]	2,16 [1,42; 3,29] p=0,0003	1,31 [1,13; 1,51] p=0,0004	17,30% [8,10%; 26,50%] p=0,0002	1,32 [1,03; 1,68] p=0,0286
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9190								
Ja	33/51 (64,7%)	3,61 [0,33; 7,62]	25/54 (46,3%)	5,45 [2,00; 19,55]	2,13 [0,97; 4,66] p=0,0592	1,40 [0,98; 1,99] p=0,0620	18,40% [-0,30%; 37,10%] p=0,0534	1,39 [0,81; 2,36] p=0,2298
Nein	118/157 (75,2%)	2,99 [2,69; 3,61]	90/157 (57,3%)	2,96 [2,07; 5,72]	2,25 [1,39; 3,64] p=0,0008	1,31 [1,11; 1,54] p=0,0011	17,80% [7,60%; 28,10%] p=0,0007	1,33 [1,01; 1,75] p=0,0435

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,4334								
Ja	3/5 (60,0%)	17,35 [0,23; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,85; NA]	6,00 [0,56; 63,98] p=0,1345	3,00 [0,72; 12,55] p=0,1325	40,00% [-9,60%; 89,60%] p=0,1138	2,55 [0,42; 15,38] p=0,3071
Nein	148/203 (72,9%)	2,99 [2,60; 3,61]	113/201 (56,2%)	2,96 [2,20; 5,72]	2,10 [1,38; 3,18] p=0,0005	1,30 [1,12; 1,50] p=0,0006	16,70% [7,50%; 25,90%] p=0,0004	1,31 [1,03; 1,68] p=0,0294
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,7145								
Ja	32/48 (66,7%)	3,61 [0,33; 7,62]	21/50 (42,0%)	9,66 [2,00; NA]	2,76 [1,21; 6,28] p=0,0148	1,59 [1,08; 2,33] p=0,0178	24,70% [5,60%; 43,80%] p=0,0114	1,53 [0,87; 2,70] p=0,1365
Nein	119/160 (74,4%)	2,99 [2,69; 3,61]	94/161 (58,4%)	2,96 [2,07; 5,72]	2,07 [1,29; 3,32] p=0,0025	1,27 [1,09; 1,49] p=0,0028	16,00% [5,80%; 26,20%] p=0,0021	1,29 [0,99; 1,70] p=0,0636
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3528								
0	86/114 (75,4%)	3,12 [2,73; 4,04]	62/121 (51,2%)	6,41 [2,69; 12,03]	2,92 [1,68; 5,10] p=0,0001	1,47 [1,20; 1,80] p=0,0002	24,20% [12,30%; 36,10%] p<0,0001	1,49 [1,07; 2,06] p=0,0178
≥ 1	65/94 (69,1%)	2,79 [2,23; 3,81]	53/90 (58,9%)	2,07 [1,87; 3,06]	1,56 [0,85; 2,87] p=0,1480	1,17 [0,94; 1,46] p=0,1509	10,30% [-3,50%; 24,10%] p=0,1451	1,16 [0,81; 1,68] p=0,4173
PGIS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3595								
Männlich	84/116 (72,4%)	2,96 [2,46; 3,81]	67/124 (54,0%)	2,92 [2,04; 9,27]	2,23 [1,30; 3,83] p=0,0033	1,34 [1,10; 1,63] p=0,0036	18,40% [6,40%; 30,30%] p=0,0026	1,25 [0,91; 1,73] p=0,1723
Weiblich	67/92 (72,8%)	3,12 [2,53; 4,43]	48/87 (55,2%)	3,06 [2,27; 9,86]	2,18 [1,17; 4,07] p=0,0140	1,32 [1,05; 1,66] p=0,0165	17,70% [3,80%; 31,50%] p=0,0125	1,50 [1,03; 2,17] p=0,0345

Tabelle 4-204 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGIS – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	126/208 (60,6%)	9,00 [6,83; 10,38]	73/211 (34,6%)	11,79 [9,40; NA]	2,92 [1,96; 4,36] p<0,0001	1,76 [1,42; 2,18] p<0,0001	26,20% [16,90%; 35,40%] p<0,0001	1,32 [0,98; 1,76] p=0,0656
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6447								
Weiß	93/157 (59,2%)	9,10 [6,93; 12,22]	55/157 (35,0%)	29,21 [8,51; NA]	2,69 [1,71; 4,26] p<0,0001	1,69 [1,32; 2,17] p<0,0001	24,20% [13,50%; 34,90%] p<0,0001	1,32 [0,95; 1,85] p=0,0987
Andere	33/51 (64,7%)	6,96 [5,75; 12,55]	18/54 (33,3%)	11,30 [5,72; NA]	3,67 [1,64; 8,21] p=0,0014	1,94 [1,26; 2,98] p=0,0024	31,40% [13,20%; 49,50%] p=0,0007	1,52 [0,86; 2,71] p=0,1514
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5913								
Europa	67/128 (52,3%)	10,35 [6,83; 19,94]	42/129 (32,6%)	29,21 [9,43; NA]	2,27 [1,37; 3,77] p=0,0014	1,61 [1,19; 2,17] p=0,0018	19,80% [7,90%; 31,60%] p=0,0011	1,26 [0,86; 1,86] p=0,2336
Nordamerika	21/32 (65,6%)	9,00 [5,78; 18,63]	11/32 (34,4%)	11,79 [2,89; NA]	3,65 [1,30; 10,23] p=0,0131	1,91 [1,11; 3,28] p=0,0190	31,30% [8,00%; 54,50%] p=0,0085	1,12 [0,53; 2,37] p=0,7603
Andere	38/48 (79,2%)	6,41 [3,84; 9,07]	20/50 (40,0%)	10,09 [2,92; NA]	5,70 [2,32; 13,98] p<0,0001	1,98 [1,37; 2,86] p=0,0003	39,20% [21,40%; 57,00%] p<0,0001	1,72 [0,99; 2,97] p=0,0544
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1949								
PVd	10/26 (38,5%)	8,97 [3,61; NA]	9/28 (32,1%)	10,81 [2,76; NA]	1,32 [0,43; 4,04] p=0,6303	1,20 [0,58; 2,47] p=0,6277	6,30% [-19,20%; 31,80%] p=0,6269	0,82 [0,33; 2,04] p=0,6716
DPd	116/182 (63,7%)	9,00 [6,83; 10,48]	64/183 (35,0%)	29,21 [9,40; NA]	3,27 [2,13; 5,02] p<0,0001	1,82 [1,45; 2,28] p<0,0001	28,80% [18,90%; 38,60%] p<0,0001	1,47 [1,08; 1,99] p=0,0141

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,3094								
1	38/68 (55,9%)	11,96 [6,93; 22,93]	29/68 (42,6%)	11,70 [5,88; NA]	1,70 [0,86; 3,36] p=0,1241	1,31 [0,93; 1,85] p=0,1271	13,20% [-3,40%; 29,90%] p=0,1194	1,11 [0,69; 1,81] p=0,6629
2 oder 3	88/140 (62,9%)	8,28 [6,41; 9,56]	44/143 (30,8%)	NA [8,51; NA]	3,81 [2,32; 6,24] p<0,0001	2,04 [1,55; 2,69] p<0,0001	32,10% [21,10%; 43,10%] p<0,0001	1,51 [1,05; 2,18] p=0,0249
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,2111								
I	86/136 (63,2%)	9,17 [6,83; 12,55]	45/132 (34,1%)	29,21 [10,09; NA]	3,33 [2,02; 5,49] p<0,0001	1,85 [1,42; 2,43] p<0,0001	29,10% [17,70%; 40,60%] p<0,0001	1,59 [1,11; 2,29] p=0,0113
II	35/60 (58,3%)	6,57 [5,72; 9,36]	23/65 (35,4%)	5,82 [2,83; NA]	2,56 [1,24; 5,26] p=0,0105	1,65 [1,11; 2,44] p=0,0124	22,90% [5,90%; 40,00%] p=0,0083	1,03 [0,60; 1,75] p=0,9109
III	5/12 (41,7%)	13,06 [3,35; NA]	5/14 (35,7%)	2,99 [1,91; NA]	1,29 [0,26; 6,27] p=0,7604	1,17 [0,44; 3,08] p=0,7556	6,00% [-31,60%; 43,50%] p=0,7559	0,48 [0,14; 1,72] p=0,2592
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,0742								
Ja	23/44 (52,3%)	6,41 [3,81; 10,38]	13/35 (37,1%)	3,25 [2,23; 11,70]	1,85 [0,75; 4,58] p=0,1826	1,41 [0,84; 2,36] p=0,1936	15,10% [-6,60%; 36,90%] p=0,1732	0,62 [0,31; 1,26] p=0,1881
Nein	103/164 (62,8%)	9,04 [7,16; 12,35]	60/176 (34,1%)	29,21 [9,56; NA]	3,26 [2,09; 5,09] p<0,0001	1,84 [1,45; 2,33] p<0,0001	28,70% [18,50%; 38,90%] p<0,0001	1,48 [1,07; 2,03] p=0,0161
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,9938								
Niedrig	82/126 (65,1%)	9,17 [6,96; 13,31]	48/129 (37,2%)	11,70 [9,40; NA]	3,15 [1,89; 5,25] p<0,0001	1,75 [1,35; 2,26] p<0,0001	27,90% [16,10%; 39,70%] p<0,0001	1,40 [0,98; 2,00] p=0,0666
Intermediär	33/52 (63,5%)	6,41 [5,49; 10,35]	20/52 (38,5%)	11,79 [2,92; NA]	2,78 [1,26; 6,15] p=0,0112	1,65 [1,10; 2,46] p=0,0144	25,00% [6,40%; 43,60%] p=0,0084	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3559

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	11/30 (36,7%)	9,07 [6,57; NA]	5/30 (16,7%)	NA [2,92; NA]	2,90 [0,86; 9,74] p=0,0824	2,20 [0,87; 5,57] p=0,0959	20,00% [-1,80%; 41,80%] p=0,0721	1,32 [0,45; 3,89] p=0,6151
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1924								
IgG	68/100 (68,0%)	8,57 [5,82; 10,35]	37/98 (37,8%)	11,79 [5,82; NA]	3,50 [1,95; 6,29] p<0,0001	1,80 [1,35; 2,40] p<0,0001	30,20% [17,00%; 43,50%] p<0,0001	1,53 [1,03; 2,29] p=0,0369
Nicht-IgG	13/31 (41,9%)	12,55 [5,98; 23,72]	15/36 (41,7%)	5,78 [2,83; NA]	1,01 [0,38; 2,68] p=0,9824	1,01 [0,57; 1,77] p=0,9822	0,30% [-23,40%; 24,00%] p=0,9823	0,82 [0,39; 1,74] p=0,6092
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0092								
Hochrisiko	73/123 (59,3%)	9,17 [8,08; 12,35]	48/132 (36,4%)	11,30 [5,82; NA]	2,56 [1,54; 4,23] p=0,0002	1,63 [1,25; 2,14] p=0,0004	23,00% [11,00%; 34,90%] p=0,0002	1,10 [0,76; 1,59] p=0,6010
Standardrisiko	47/69 (68,1%)	6,83 [5,78; 9,27]	20/70 (28,6%)	NA [10,81; NA]	5,34 [2,59; 11,03] p<0,0001	2,38 [1,59; 3,57] p<0,0001	39,50% [24,30%; 54,80%] p<0,0001	2,52 [1,48; 4,28] p=0,0007
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,7983								
≤30%	86/133 (64,7%)	9,10 [6,83; 12,22]	46/121 (38,0%)	11,70 [9,20; NA]	2,98 [1,79; 4,97] p<0,0001	1,70 [1,31; 2,21] p<0,0001	26,60% [14,80%; 38,50%] p<0,0001	1,38 [0,96; 1,97] p=0,0804
>30% – <60%	18/31 (58,1%)	8,08 [3,25; 29,67]	16/44 (36,4%)	10,81 [2,92; NA]	2,42 [0,94; 6,21] p=0,0648	1,60 [0,98; 2,61] p=0,0624	21,70% [-0,70%; 44,10%] p=0,0581	1,13 [0,57; 2,22] p=0,7275
≥60%	21/42 (50,0%)	8,41 [5,58; 22,93]	10/43 (23,3%)	29,21 [5,82; NA]	3,30 [1,30; 8,37] p=0,0109	2,15 [1,16; 4,00] p=0,0158	26,70% [7,00%; 46,40%] p=0,0078	1,68 [0,79; 3,56] p=0,1801
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2737								
<60 ml/min/1,73 m ²	15/27 (55,6%)	9,10 [5,88; 17,05]	16/43 (37,2%)	5,88 [2,92; NA]	2,11 [0,79; 5,62] p=0,1353	1,49 [0,89; 2,50] p=0,1267	18,30% [-5,30%; 42,00%] p=0,1286	0,91 [0,44; 1,85] p=0,7849

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	111/181 (61,3%)	9,00 [6,83; 11,07]	57/168 (33,9%)	NA [9,56; NA]	3,09 [1,99; 4,78] p<0,0001	1,81 [1,42; 2,30] p<0,0001	27,40% [17,30%; 37,50%] p<0,0001	1,49 [1,08; 2,05] p=0,0143
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5202								
Normal	109/184 (59,2%)	8,90 [6,57; 11,96]	60/171 (35,1%)	29,21 [9,43; NA]	2,69 [1,75; 4,13] p<0,0001	1,69 [1,33; 2,14] p<0,0001	24,20% [14,10%; 34,20%] p<0,0001	1,43 [1,04; 1,96] p=0,0256
Beeinträchtigt	17/24 (70,8%)	9,17 [6,57; 17,31]	13/40 (32,5%)	9,40 [2,89; NA]	5,04 [1,68; 15,17] p=0,0032	2,18 [1,30; 3,65] p=0,0030	38,30% [15,10%; 61,60%] p=0,0012	1,16 [0,55; 2,43] p=0,6931
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,7823								
Ja	62/103 (60,2%)	8,77 [6,41; 13,31]	32/96 (33,3%)	10,81 [3,25; NA]	3,02 [1,69; 5,40] p=0,0002	1,81 [1,31; 2,50] p=0,0003	26,90% [13,50%; 40,20%] p<0,0001	1,30 [0,84; 2,00] p=0,2368
Nein	64/105 (61,0%)	9,17 [6,74; 12,35]	41/115 (35,7%)	NA [9,20; NA]	2,82 [1,63; 4,87] p=0,0002	1,71 [1,28; 2,28] p=0,0003	25,30% [12,50%; 38,10%] p=0,0001	1,40 [0,94; 2,07] p=0,0938
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1252								
Ja	21/50 (42,0%)	10,38 [6,41; 23,16]	12/46 (26,1%)	NA [2,76; NA]	2,05 [0,86; 4,87] p=0,1028	1,61 [0,90; 2,89] p=0,1108	15,90% [-2,70%; 34,60%] p=0,0946	0,81 [0,39; 1,68] p=0,5701
Nein	105/158 (66,5%)	8,51 [6,57; 9,36]	61/165 (37,0%)	29,21 [9,40; NA]	3,38 [2,14; 5,33] p<0,0001	1,80 [1,43; 2,26] p<0,0001	29,50% [19,10%; 39,90%] p<0,0001	1,51 [1,10; 2,07] p=0,0105
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3532								
Ja	13/30 (43,3%)	10,35 [6,41; NA]	8/33 (24,2%)	NA [2,89; NA]	2,39 [0,82; 7,00] p=0,1113	1,79 [0,86; 3,71] p=0,1183	19,10% [-3,90%; 42,10%] p=0,1035	0,94 [0,38; 2,33] p=0,8941

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	113/178 (63,5%)	8,57 [6,57; 10,38]	65/178 (36,5%)	11,79 [9,40; NA]	3,02 [1,96; 4,65] p<0,0001	1,74 [1,39; 2,17] p<0,0001	27,00% [17,00%; 37,00%] p<0,0001	1,44 [1,06; 1,96] p=0,0193
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,3588								
Ja	124/203 (61,1%)	8,97 [6,74; 10,38]	70/205 (34,1%)	29,21 [9,40; NA]	3,03 [2,02; 4,53] p<0,0001	1,79 [1,44; 2,23] p<0,0001	26,90% [17,60%; 36,30%] p<0,0001	1,41 [1,05; 1,89] p=0,0220
Nein	2/5 (40,0%)	11,07 [8,90; 11,07]	3/6 (50,0%)	6,87 [1,64; NA]	0,67 [0,06; 7,35] p=0,7518	0,80 [0,21; 3,05] p=0,7439	-10,00% [-68,70%; 48,70%] p=0,7384	0,74 [0,12; 4,54] p=0,7427
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,6040								
Ja	4/8 (50,0%)	11,07 [3,45; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,54; NA]	4,00 [0,50; 31,98] p=0,1923	2,50 [0,60; 10,34] p=0,2060	30,00% [-12,60%; 72,60%] p=0,1675	2,02 [0,36; 11,32] p=0,4224
Nein	122/200 (61,0%)	8,97 [6,83; 10,35]	71/201 (35,3%)	11,79 [9,20; NA]	2,86 [1,91; 4,30] p<0,0001	1,73 [1,39; 2,15] p<0,0001	25,70% [16,20%; 35,10%] p<0,0001	1,35 [1,01; 1,81] p=0,0436
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,2608								
Ja	22/51 (43,1%)	10,38 [6,41; 23,16]	14/54 (25,9%)	NA [2,89; NA]	2,17 [0,95; 4,94] p=0,0646	1,66 [0,96; 2,88] p=0,0696	17,20% [-0,70%; 35,10%] p=0,0599	1,02 [0,52; 2,02] p=0,9434
Nein	104/157 (66,2%)	8,51 [6,57; 9,36]	59/157 (37,6%)	11,79 [9,40; NA]	3,26 [2,05; 5,17] p<0,0001	1,76 [1,40; 2,22] p<0,0001	28,70% [18,10%; 39,30%] p<0,0001	1,49 [1,08; 2,05] p=0,0143
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,5229								
Ja	3/5 (60,0%)	14,47 [3,45; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,54; NA]	6,00 [0,56; 63,98] p=0,1345	3,00 [0,72; 12,55] p=0,1325	40,00% [-9,60%; 89,60%] p=0,1138	2,04 [0,32; 12,88] p=0,4475

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	123/203 (60,6%)	9,00 [6,93; 10,38]	71/201 (35,3%)	11,79 [9,20; NA]	2,81 [1,88; 4,21] p<0,0001	1,72 [1,38; 2,13] p<0,0001	25,30% [15,80%; 34,70%] p<0,0001	1,34 [1,00; 1,80] p=0,0470
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,4395								
Ja	21/48 (43,8%)	10,35 [5,98; 23,16]	12/50 (24,0%)	NA [2,89; NA]	2,46 [1,04; 5,84] p=0,0396	1,82 [1,01; 3,28] p=0,0455	19,80% [1,40%; 38,10%] p=0,0350	1,11 [0,54; 2,27] p=0,7821
Nein	105/160 (65,6%)	8,57 [6,57; 9,63]	61/161 (37,9%)	11,70 [9,20; NA]	3,13 [1,98; 4,94] p<0,0001	1,73 [1,38; 2,17] p<0,0001	27,70% [17,20%; 38,20%] p<0,0001	1,46 [1,06; 2,00] p=0,0201
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6889								
0	71/114 (62,3%)	9,07 [6,57; 13,80]	41/121 (33,9%)	29,21 [8,51; NA]	3,22 [1,89; 5,50] p<0,0001	1,84 [1,38; 2,45] p<0,0001	28,40% [16,10%; 40,70%] p<0,0001	1,44 [0,98; 2,12] p=0,0616
≥1	55/94 (58,5%)	9,00 [5,98; 10,38]	32/90 (35,6%)	10,81 [3,25; NA]	2,56 [1,41; 4,64] p=0,0019	1,65 [1,19; 2,28] p=0,0028	23,00% [8,90%; 37,00%] p=0,0013	1,27 [0,82; 1,97] p=0,2777
PGIS - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6941								
Männlich	73/116 (62,9%)	8,08 [6,41; 10,35]	41/124 (33,1%)	29,21 [5,72; NA]	3,44 [2,02; 5,84] p<0,0001	1,90 [1,43; 2,54] p<0,0001	29,90% [17,80%; 41,90%] p<0,0001	1,31 [0,90; 1,93] p=0,1621
Weiblich	53/92 (57,6%)	9,63 [8,28; 17,31]	32/87 (36,8%)	11,70 [9,43; NA]	2,34 [1,28; 4,26] p=0,0054	1,57 [1,13; 2,17] p=0,0071	20,80% [6,50%; 35,10%] p=0,0043	1,45 [0,93; 2,25] p=0,1001

Tabelle 4-205 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGIS – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	51/208 (24,5%)	NA [NA; NA]	48/211 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,71; 1,73] p=0,6612	1,08 [0,76; 1,53] p=0,6615	1,80% [-6,40%; 10,00%] p=0,6616	0,94 [0,63; 1,41] p=0,7795
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6446								
Weiß	35/157 (22,3%)	NA [NA; NA]	34/157 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,61; 1,77] p=0,8918	1,03 [0,68; 1,56] p=0,8916	0,60% [-8,50%; 9,80%] p=0,8916	0,87 [0,54; 1,41] p=0,5794
Andere	16/51 (31,4%)	NA [11,73; NA]	14/54 (25,9%)	NA [16,95; NA]	1,31 [0,56; 3,05] p=0,5389	1,21 [0,66; 2,22] p=0,5378	5,40% [-11,80%; 22,70%] p=0,5368	1,01 [0,49; 2,09] p=0,9757
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4286								
Europa	33/128 (25,8%)	NA [NA; NA]	27/129 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,73; 2,35] p=0,3589	1,23 [0,79; 1,92] p=0,3596	4,90% [-5,50%; 15,20%] p=0,3573	1,11 [0,67; 1,85] p=0,6854
Nordamerika	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9%)	NA [8,67; NA]	1,00 [0,31; 3,27] p=1,0000	1,00 [0,40; 2,52] p=1,0000	0,00% [-20,30%; 20,30%] p=1,0000	0,86 [0,30; 2,48] p=0,7838
Andere	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	14/50 (28,0%)	NA [17,68; NA]	0,76 [0,31; 1,91] p=0,5659	0,82 [0,41; 1,62] p=0,5655	-5,10% [-22,30%; 12,10%] p=0,5627	0,61 [0,28; 1,35] p=0,2243
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,3814								
PVd	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	6/28 (21,4%)	NA [2,30; NA]	0,67 [0,17; 2,69] p=0,5714	0,72 [0,23; 2,26] p=0,5712	-6,00% [-26,60%; 14,50%] p=0,5648	0,59 [0,16; 2,12] p=0,4190
DPd	47/182 (25,8%)	NA [NA; NA]	42/183 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,72; 1,89] p=0,5233	1,13 [0,78; 1,62] p=0,5231	2,90% [-5,90%; 11,70%] p=0,5225	0,97 [0,64; 1,47] p=0,8754

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PGIS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,3962								
1	17/68 (25,0%)	NA [NA; NA]	14/68 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,57; 2,87] p=0,5412	1,21 [0,65; 2,26] p=0,5409	4,40% [-9,70%; 18,50%] p=0,5392	1,17 [0,58; 2,38] p=0,6590
2 oder 3	34/140 (24,3%)	NA [NA; NA]	34/143 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,60; 1,77] p=0,9202	1,02 [0,68; 1,55] p=0,9201	0,50% [-9,40%; 10,50%] p=0,9201	0,81 [0,50; 1,30] p=0,3800
PGIS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,3054								
I	33/136 (24,3%)	NA [NA; NA]	36/132 (27,3%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,49; 1,48] p=0,5741	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5737	-3,00% [-13,50%; 7,50%] p=0,5734	0,80 [0,49; 1,28] p=0,3456
II	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	11/65 (16,9%)	NA [11,79; NA]	1,49 [0,62; 3,61] p=0,3726	1,38 [0,68; 2,80] p=0,3735	6,40% [-7,60%; 20,50%] p=0,3715	1,02 [0,46; 2,28] p=0,9521
III	4/12 (33,3%)	NA [2,07; NA]	1/14 (7,1%)	NA [2,20; NA]	6,50 [0,61; 68,96] p=0,0976	4,67 [0,60; 36,29] p=0,1410	26,20% [-3,70%; 56,10%] p=0,0859	4,28 [0,48; 38,36] p=0,1937
PGIS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,3750								
Ja	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,48; 8,46] p=0,3330	1,86 [0,52; 6,66] p=0,3427	7,30% [-6,90%; 21,60%] p=0,3126	1,60 [0,41; 6,23] p=0,4985
Nein	44/164 (26,8%)	NA [NA; NA]	45/176 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,66; 1,73] p=0,7918	1,05 [0,73; 1,50] p=0,7915	1,30% [-8,10%; 10,60%] p=0,7916	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5419
PGIS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,6259								
Niedrig	32/126 (25,4%)	NA [NA; NA]	31/129 (24,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,61; 1,90] p=0,8008	1,06 [0,69; 1,62] p=0,8004	1,40% [-9,20%; 12,00%] p=0,8004	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7344
Intermediär	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,34; 2,31] p=0,8079	0,91 [0,42; 1,95] p=0,8071	-1,90% [-17,30%; 13,50%] p=0,8070	0,76 [0,32; 1,81] p=0,5398

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	9/30 (30,0%)	NA [2,76; NA]	6/30 (20,0%)	NA [2,86; NA]	1,71 [0,52; 5,62] p=0,3751	1,50 [0,61; 3,69] p=0,3775	10,00% [-11,80%; 31,80%] p=0,3679	1,30 [0,46; 3,66] p=0,6248
PGIS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5495								
IgG	26/100 (26,0%)	NA [NA; NA]	23/98 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,60; 2,19] p=0,6807	1,11 [0,68; 1,80] p=0,6802	2,50% [-9,50%; 14,50%] p=0,6797	1,00 [0,57; 1,75] p=0,9923
Nicht-IgG	7/31 (22,6%)	NA [7,03; NA]	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,43; 4,92] p=0,5447	1,35 [0,51; 3,61] p=0,5432	5,90% [-13,20%; 25,00%] p=0,5439	1,43 [0,48; 4,27] p=0,5184
PGIS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7420								
Hochrisiko	28/123 (22,8%)	NA [NA; NA]	28/132 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,60; 1,98] p=0,7653	1,07 [0,68; 1,71] p=0,7648	1,60% [-8,60%; 11,70%] p=0,7650	0,92 [0,54; 1,55] p=0,7440
Standardrisiko	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	20/70 (28,6%)	NA [11,96; NA]	0,88 [0,42; 1,86] p=0,7434	0,91 [0,53; 1,57] p=0,7427	-2,50% [-17,30%; 12,30%] p=0,7423	0,77 [0,41; 1,46] p=0,4197
PGIS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4956								
≤30%	33/133 (24,8%)	NA [NA; NA]	29/121 (24,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,59; 1,86] p=0,8758	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8756	0,80% [-9,70%; 11,40%] p=0,8755	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7354
>30% – <60%	9/31 (29,0%)	NA [12,16; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,71; 6,63] p=0,1748	1,82 [0,76; 4,38] p=0,1775	13,10% [-6,20%; 32,40%] p=0,1824	1,46 [0,54; 3,96] p=0,4573
≥60%	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	11/43 (25,6%)	NA [5,91; NA]	0,79 [0,29; 2,17] p=0,6537	0,84 [0,39; 1,81] p=0,6527	-4,20% [-22,20%; 13,80%] p=0,6512	0,67 [0,28; 1,63] p=0,3795
PGIS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0145								
<60 ml/min/1,73 m ²	10/27 (37,0%)	NA [3,15; NA]	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	5,74 [1,58; 20,87] p=0,0051	3,98 [1,39; 11,43] p=0,0103	27,70% [7,60%; 47,90%] p=0,0071	3,28 [1,03; 10,49] p=0,0450

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	41/181 (22,7%)	NA [NA; NA]	44/168 (26,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,51; 1,35] p=0,4422	0,86 [0,60; 1,25] p=0,4420	-3,50% [-12,60%; 5,50%] p=0,4420	0,74 [0,48; 1,13] p=0,1653
PGIS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1399								
Normal	42/184 (22,8%)	NA [NA; NA]	40/171 (23,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,59; 1,59] p=0,8996	0,98 [0,67; 1,43] p=0,8994	-0,60% [-9,30%; 8,20%] p=0,8995	0,84 [0,54; 1,29] p=0,4199
Beeinträchtigt	9/24 (37,5%)	NA [2,40; NA]	8/40 (20,0%)	NA [11,79; NA]	2,40 [0,77; 7,45] p=0,1279	1,88 [0,84; 4,20] p=0,1267	17,50% [-5,50%; 40,50%] p=0,1358	1,64 [0,63; 4,28] p=0,3109
PGIS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,6199								
Ja	21/103 (20,4%)	NA [NA; NA]	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,52; 2,08] p=0,9166	1,03 [0,59; 1,79] p=0,9164	0,60% [-10,50%; 11,70%] p=0,9164	0,80 [0,43; 1,51] p=0,4943
Nein	30/105 (28,6%)	NA [NA; NA]	29/115 (25,2%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,65; 2,15] p=0,5757	1,13 [0,73; 1,75] p=0,5750	3,40% [-8,40%; 15,10%] p=0,5753	1,02 [0,61; 1,70] p=0,9361
PGIS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4420								
Ja	15/50 (30,0%)	NA [8,90; NA]	9/46 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,68; 4,54] p=0,2406	1,53 [0,74; 3,16] p=0,2465	10,40% [-6,70%; 27,50%] p=0,2320	1,15 [0,49; 2,66] p=0,7500
Nein	36/158 (22,8%)	NA [NA; NA]	39/165 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,57; 1,60] p=0,8564	0,96 [0,65; 1,43] p=0,8563	-0,90% [-10,10%; 8,40%] p=0,8562	0,83 [0,53; 1,31] p=0,4281
PGIS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3565								
Ja	10/30 (33,3%)	NA [2,76; NA]	6/33 (18,2%)	NA [2,86; NA]	2,25 [0,70; 7,22] p=0,1710	1,83 [0,76; 4,43] p=0,1786	15,20% [-6,20%; 36,50%] p=0,1651	1,30 [0,46; 3,69] p=0,6248
Nein	41/178 (23,0%)	NA [NA; NA]	42/178 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,59; 1,58] p=0,9004	0,98 [0,67; 1,42] p=0,9003	-0,60% [-9,30%; 8,20%] p=0,9002	0,85 [0,55; 1,31] p=0,4594

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: $p=0,6678$								
Ja	50/203 (24,6%)	NA [NA; NA]	46/205 (22,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,71; 1,78] $p=0,6023$	1,10 [0,77; 1,56] $p=0,6020$	2,20% [-6,00%; 10,40%] $p=0,6018$	0,94 [0,63; 1,40] $p=0,7490$
Nein	1/5 (20,0%)	NA [2,76; NA]	2/6 (33,3%)	2,56 [2,30; NA]	0,50 [0,03; 7,99] $p=0,6374$	0,60 [0,07; 4,83] $p=0,6313$	-13,30% [-64,80%; 38,20%] $p=0,6118$	0,32 [0,03; 3,79] $p=0,3634$
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: $p=0,4700$								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [2,50; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,97; NA]	3,00 [0,22; 40,93] $p=0,4096$	2,50 [0,27; 22,86] $p=0,4171$	15,00% [-20,30%; 50,30%] $p=0,4049$	1,88 [0,17; 20,82] $p=0,6053$
Nein	49/200 (24,5%)	NA [NA; NA]	47/201 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,67; 1,68] $p=0,7935$	1,05 [0,74; 1,49] $p=0,7933$	1,10% [-7,20%; 9,50%] $p=0,7933$	0,89 [0,59; 1,33] $p=0,5735$
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: $p=0,5272$								
Ja	14/51 (27,5%)	NA [11,99; NA]	10/54 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,66; 4,18] $p=0,2783$	1,48 [0,72; 3,03] $p=0,2810$	8,90% [-7,10%; 25,00%] $p=0,2751$	1,13 [0,49; 2,58] $p=0,7727$
Nein	37/157 (23,6%)	NA [NA; NA]	38/157 (24,2%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,57; 1,62] $p=0,8949$	0,97 [0,66; 1,45] $p=0,8947$	-0,60% [-10,10%; 8,80%] $p=0,8947$	0,85 [0,54; 1,34] $p=0,4943$
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: $p=0,7064$								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [2,50; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,97; NA]	2,25 [0,11; 45,72] $p=0,6038$	2,00 [0,15; 25,75] $p=0,5950$	10,00% [-29,70%; 49,70%] $p=0,6214$	1,37 [0,09; 21,95] $p=0,8243$
Nein	50/203 (24,6%)	NA [NA; NA]	47/201 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,68; 1,69] $p=0,7694$	1,05 [0,74; 1,49] $p=0,7692$	1,20% [-7,10%; 9,60%] $p=0,7691$	0,90 [0,60; 1,34] $p=0,6041$

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,5487								
Ja	13/48 (27,1%)	NA [11,99; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,65; 4,43] p=0,2838	1,50 [0,71; 3,19] p=0,2869	9,10% [-7,40%; 25,60%] p=0,2799	1,15 [0,48; 2,72] p=0,7580
Nein	38/160 (23,8%)	NA [NA; NA]	39/161 (24,2%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,58; 1,63] p=0,9210	0,98 [0,66; 1,45] p=0,9209	-0,50% [-9,80%; 8,90%] p=0,9209	0,86 [0,55; 1,34] p=0,5022
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6577								
0	32/114 (28,1%)	NA [NA; NA]	29/121 (24,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,69; 2,22] p=0,4743	1,17 [0,76; 1,80] p=0,4739	4,10% [-7,10%; 15,30%] p=0,4735	0,97 [0,58; 1,60] p=0,8927
≥ 1	19/94 (20,2%)	NA [NA; NA]	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,46; 1,93] p=0,8807	0,96 [0,54; 1,69] p=0,8804	-0,90% [-12,60%; 10,80%] p=0,8804	0,87 [0,46; 1,65] p=0,6655
PGIS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8630								
Männlich	29/116 (25,0%)	NA [NA; NA]	26/124 (21,0%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,69; 2,30] p=0,4586	1,19 [0,75; 1,90] p=0,4583	4,00% [-6,60%; 14,70%] p=0,4580	0,93 [0,54; 1,58] p=0,7737
Weiblich	22/92 (23,9%)	NA [NA; NA]	22/87 (25,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,47; 1,83] p=0,8315	0,95 [0,57; 1,58] p=0,8310	-1,40% [-14,00%; 11,30%] p=0,8310	0,91 [0,50; 1,64] p=0,7469

Tabelle 4-206 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGIS – Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	24/211 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,29; 1,13] p=0,1043	0,60 [0,32; 1,12] p=0,1097	-4,60% [-10,10%; 0,90%] p=0,1027	0,50 [0,26; 0,98] p=0,0431
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6922								
Weiß	10/157 (6,4%)	NA [NA; NA]	15/157 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,28; 1,48] p=0,2980	0,67 [0,31; 1,44] p=0,3014	-3,20% [-9,20%; 2,80%] p=0,2964	0,52 [0,23; 1,17] p=0,1148
Andere	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,12; 1,48] p=0,1721	0,47 [0,15; 1,43] p=0,1847	-8,80% [-21,20%; 3,60%] p=0,1624	0,41 [0,12; 1,32] p=0,1348
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1055								
Europa	9/128 (7,0%)	NA [NA; NA]	10/129 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,35; 2,29] p=0,8256	0,91 [0,38; 2,16] p=0,8254	-0,70% [-7,10%; 5,70%] p=0,8252	0,76 [0,31; 1,89] p=0,5593
Nordamerika	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,23; 4,40] p=1,0000	1,00 [0,27; 3,66] p=1,0000	0,00% [-16,20%; 16,20%] p=1,0000	0,73 [0,18; 2,93] p=0,6563
Andere	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,69] p=0,0052	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0280	-17,90% [-29,70%; -6,10%] p=0,0029	0,08 [0,01; 0,62] p=0,0159
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,3874								
PVd	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,30] p=0,1902	0,27 [0,03; 2,25] p=0,2262	-10,40% [-25,40%; 4,50%] p=0,1703	0,23 [0,03; 2,12] p=0,1948
DPd	13/182 (7,1%)	NA [NA; NA]	20/183 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,30; 1,30] p=0,2079	0,65 [0,34; 1,27] p=0,2117	-3,80% [-9,70%; 2,10%] p=0,2060	0,52 [0,26; 1,06] p=0,0708

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,2468								
1	6/68 (8,8%)	NA [NA; NA]	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,27; 2,65] p=0,7714	0,86 [0,30; 2,42] p=0,7708	-1,50% [-11,40%; 8,40%] p=0,7705	0,80 [0,27; 2,37] p=0,6821
2 oder 3	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	17/143 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,19; 1,08] p=0,0678	0,48 [0,21; 1,08] p=0,0753	-6,20% [-12,70%; 0,40%] p=0,0647	0,35 [0,15; 0,82] p=0,0161
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9948								
I	10/136 (7,4%)	NA [NA; NA]	19/132 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,21; 1,06] p=0,0641	0,51 [0,25; 1,06] p=0,0703	-7,00% [-14,50%; 0,40%] p=0,0630	0,45 [0,21; 0,96] p=0,0401
II	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	5/65 (7,7%)	NA [17,94; NA]	0,63 [0,14; 2,77] p=0,5406	0,65 [0,16; 2,60] p=0,5429	-2,70% [-11,20%; 5,80%] p=0,5351	0,40 [0,09; 1,71] p=0,2141
III	1/12 (8,3%)	NA [4,27; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,9858								
Ja	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	0/35 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,30% [-2,10%; 6,70%] p=0,3117	NA [NA; NA] NA
Nein	13/164 (7,9%)	NA [NA; NA]	24/176 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,27; 1,11] p=0,0916	0,58 [0,31; 1,10] p=0,0969	-5,70% [-12,30%; 0,80%] p=0,0872	0,46 [0,23; 0,91] p=0,0248
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,4771								
Niedrig	9/126 (7,1%)	NA [NA; NA]	16/129 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,23; 1,28] p=0,1587	0,58 [0,26; 1,25] p=0,1649	-5,30% [-12,50%; 2,00%] p=0,1551	0,47 [0,21; 1,06] p=0,0694
Intermediär	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,06; 1,60] p=0,1430	0,33 [0,07; 1,58] p=0,1657	-7,70% [-17,80%; 2,40%] p=0,1369	0,27 [0,06; 1,36] p=0,1136

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hoch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,24; 10,05] p=0,6432	1,50 [0,27; 8,34] p=0,6433	3,30% [-10,60%; 17,30%] p=0,6398	1,01 [0,17; 6,21] p=0,9875
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9899								
IgG	10/100 (10,0%)	NA [NA; NA]	10/98 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,39; 2,46] p=0,9621	0,98 [0,43; 2,25] p=0,9620	-0,20% [-8,60%; 8,20%] p=0,9620	0,84 [0,35; 2,03] p=0,6994
Nicht-IgG	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-17,40%; 0,70%] p=0,0704	NA [NA; NA] p=0,9957
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8461								
Hochrisiko	6/123 (4,9%)	NA [NA; NA]	11/132 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,20; 1,57] p=0,2700	0,58 [0,22; 1,53] p=0,2762	-3,50% [-9,50%; 2,60%] p=0,2638	0,46 [0,17; 1,25] p=0,1260
Standardrisiko	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,15; 1,17] p=0,0913	0,47 [0,19; 1,16] p=0,1016	-9,90% [-21,20%; 1,40%] p=0,0861	0,39 [0,15; 1,03] p=0,0572
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4672								
≤30%	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	16/121 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,20; 1,12] p=0,0851	0,51 [0,23; 1,11] p=0,0917	-6,50% [-13,80%; 0,90%] p=0,0869	0,41 [0,18; 0,94] p=0,0353
>30% – <60%	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,28; 7,79] p=0,6553	1,42 [0,31; 6,57] p=0,6543	2,90% [-9,90%; 15,70%] p=0,6615	1,17 [0,23; 5,81] p=0,8504
≥60%	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,07; 2,08] p=0,2524	0,41 [0,08; 2,00] p=0,2692	-6,90% [-18,40%; 4,70%] p=0,2437	0,32 [0,06; 1,65] p=0,1725
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,1594								
<60 ml/min/1,73 m ²	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,36 [0,29; 38,98] p=0,3103	3,19 [0,30; 33,46] p=0,3343	5,10% [-5,80%; 15,90%] p=0,3589	2,07 [0,18; 23,05] p=0,5555

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	12/181 (6,6%)	NA [NA; NA]	23/168 (13,7%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,21; 0,93] p=0,0285	0,48 [0,25; 0,94] p=0,0327	-7,10% [-13,40%; -0,70%] p=0,0290	0,40 [0,20; 0,81] p=0,0104
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8190								
Normal	13/184 (7,1%)	NA [NA; NA]	22/171 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,25; 1,06] p=0,0674	0,55 [0,29; 1,05] p=0,0721	-5,80% [-12,00%; 0,40%] p=0,0683	0,45 [0,23; 0,89] p=0,0226
Beeinträchtigt	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,07; 9,63] p=0,8796	0,83 [0,08; 8,71] p=0,8790	-0,80% [-11,30%; 9,60%] p=0,8760	0,65 [0,06; 7,16] p=0,7226
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,8150								
Ja	5/103 (4,9%)	NA [NA; NA]	8/96 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,18; 1,78] p=0,3222	0,58 [0,20; 1,72] p=0,3277	-3,50% [-10,40%; 3,40%] p=0,3240	0,44 [0,14; 1,34] p=0,1488
Nein	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	16/115 (13,9%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,24; 1,38] p=0,2135	0,62 [0,28; 1,33] p=0,2191	-5,30% [-13,60%; 2,90%] p=0,2065	0,52 [0,23; 1,18] p=0,1176
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2673								
Ja	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	4/46 (8,7%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,02; 1,99] p=0,1423	0,23 [0,03; 1,98] p=0,1812	-6,70% [-15,70%; 2,30%] p=0,1457	0,18 [0,02; 1,67] p=0,1313
Nein	13/158 (8,2%)	NA [NA; NA]	20/165 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,31; 1,36] p=0,2489	0,68 [0,35; 1,32] p=0,2523	-3,90% [-10,50%; 2,70%] p=0,2454	0,56 [0,28; 1,12] p=0,1014
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7488								
Ja	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,07; 18,46] p=0,9458	1,10 [0,07; 16,82] p=0,9454	0,30% [-8,40%; 9,00%] p=0,9455	0,65 [0,04; 11,07] p=0,7651

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	13/178 (7,3%)	NA [NA; NA]	23/178 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,26; 1,08] p=0,0792	0,56 [0,30; 1,08] p=0,0842	-5,60% [-11,90%; 0,60%] p=0,0775	0,47 [0,24; 0,92] p=0,0288
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9892								
Ja	13/203 (6,4%)	NA [NA; NA]	24/205 (11,7%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,26; 1,04] p=0,0625	0,55 [0,29; 1,04] p=0,0674	-5,30% [-10,80%; 0,20%] p=0,0607	0,44 [0,22; 0,86] p=0,0174
Nein	1/5 (20,0%)	NA [4,27; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,6105								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [4,27; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,83; NA]	1,29 [0,07; 24,38] p=0,8705	1,25 [0,09; 17,02] p=0,8670	2,50% [-27,00%; 32,00%] p=0,8681	0,91 [0,06; 14,63] p=0,9486
Nein	13/200 (6,5%)	NA [NA; NA]	23/201 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,26; 1,09] p=0,0838	0,57 [0,30; 1,09] p=0,0888	-4,90% [-10,50%; 0,60%] p=0,0821	0,46 [0,23; 0,91] p=0,0252
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,2338								
Ja	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,02; 1,74] p=0,1090	0,21 [0,03; 1,75] p=0,1498	-7,30% [-15,90%; 1,30%] p=0,0969	0,17 [0,02; 1,50] p=0,1103
Nein	13/157 (8,3%)	NA [NA; NA]	19/157 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,31; 1,38] p=0,2638	0,68 [0,35; 1,34] p=0,2669	-3,80% [-10,50%; 2,90%] p=0,2621	0,57 [0,28; 1,16] p=0,1184
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9894								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,83; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9985

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	14/203 (6,9%)	NA [NA; NA]	23/201 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,29; 1,15] p=0,1136	0,60 [0,32; 1,14] p=0,1182	-4,50% [-10,20%; 1,10%] p=0,1125	0,49 [0,25; 0,95] p=0,0344
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9870								
Ja	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-18,30%; -1,70%] p=0,0184	NA [NA; NA] p=0,9944
Nein	14/160 (8,8%)	NA [NA; NA]	19/161 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,35; 1,48] p=0,3689	0,74 [0,39; 1,43] p=0,3705	-3,10% [-9,70%; 3,60%] p=0,3673	0,61 [0,31; 1,23] p=0,1689
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2609								
0	8/114 (7,0%)	NA [NA; NA]	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,18; 1,04] p=0,0555	0,47 [0,21; 1,04] p=0,0632	-7,90% [-15,70%; 0,00%] p=0,0508	0,36 [0,16; 0,84] p=0,0183
≥1	6/94 (6,4%)	NA [NA; NA]	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,30; 3,08] p=0,9381	0,96 [0,32; 2,86] p=0,9379	-0,30% [-7,40%; 6,90%] p=0,9379	0,81 [0,26; 2,51] p=0,7106
PGIS - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4411								
Männlich	9/116 (7,8%)	NA [NA; NA]	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,32; 1,94] p=0,5999	0,80 [0,35; 1,83] p=0,6002	-1,90% [-9,00%; 5,20%] p=0,5977	0,56 [0,24; 1,35] p=0,1971
Weiblich	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,12; 1,07] p=0,0573	0,39 [0,14; 1,07] p=0,0683	-8,40% [-17,00%; 0,20%] p=0,0568	0,37 [0,13; 1,04] p=0,0593

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT**Physische Funktion**

Tabelle 4-207 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Physische Funktion) – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	84/208 (40,4%)	30,16 [16,82; NA]	57/211 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,20; 2,74] p=0,0047	1,49 [1,13; 1,97] p=0,0050	13,20% [4,20%; 22,20%] p=0,0040	1,22 [0,86; 1,72] p=0,2654
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1825								
Weiß	67/157 (42,7%)	23,43 [9,10; NA]	41/157 (26,1%)	NA [NA; NA]	2,11 [1,31; 3,39] p=0,0020	1,63 [1,19; 2,25] p=0,0026	16,60% [6,20%; 26,90%] p=0,0017	1,42 [0,96; 2,10] p=0,0774
Andere	17/51 (33,3%)	NA [22,96; NA]	16/54 (29,6%)	NA [8,48; NA]	1,19 [0,52; 2,71] p=0,6843	1,13 [0,64; 1,98] p=0,6830	3,70% [-14,10%; 21,50%] p=0,6829	0,79 [0,39; 1,59] p=0,5055
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8561								
Europa	46/128 (35,9%)	39,16 [23,43; NA]	35/129 (27,1%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,89; 2,56] p=0,1294	1,32 [0,92; 1,91] p=0,1316	8,80% [-2,50%; 20,10%] p=0,1271	1,16 [0,74; 1,80] p=0,5206
Nordamerika	13/32 (40,6%)	NA [5,65; NA]	7/32 (21,9%)	NA [11,43; NA]	2,44 [0,82; 7,31] p=0,1084	1,86 [0,85; 4,04] p=0,1185	18,80% [-3,50%; 41,00%] p=0,0985	1,49 [0,59; 3,74] p=0,3996
Andere	25/48 (52,1%)	11,50 [5,68; NA]	15/50 (30,0%)	NA [6,41; NA]	2,54 [1,11; 5,81] p=0,0270	1,74 [1,05; 2,87] p=0,0316	22,10% [3,10%; 41,10%] p=0,0227	1,34 [0,71; 2,56] p=0,3671
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,4662								
PVd	11/26 (42,3%)	23,20 [2,63; NA]	10/28 (35,7%)	NA [1,35; NA]	1,32 [0,44; 3,95] p=0,6227	1,19 [0,61; 2,31] p=0,6200	6,60% [-19,40%; 32,60%] p=0,6191	1,01 [0,42; 2,45] p=0,9792

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
DPd	73/182 (40,1%)	30,16 [16,82; NA]	47/183 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,24; 3,02] p=0,0034	1,56 [1,15; 2,12] p=0,0040	14,40% [4,90%; 24,00%] p=0,0030	1,30 [0,90; 1,88] p=0,1649
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9642								
1	27/68 (39,7%)	30,16 [13,34; NA]	20/68 (29,4%)	NA [18,07; NA]	1,58 [0,78; 3,22] p=0,2086	1,35 [0,84; 2,16] p=0,2112	10,30% [-5,60%; 26,20%] p=0,2042	1,23 [0,69; 2,20] p=0,4829
2 oder 3	57/140 (40,7%)	28,52 [9,10; 39,16]	37/143 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,19; 3,26] p=0,0082	1,57 [1,12; 2,21] p=0,0094	14,80% [4,00%; 25,70%] p=0,0074	1,25 [0,82; 1,90] p=0,2912
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,5075								
I	54/136 (39,7%)	30,16 [17,02; NA]	33/132 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,17; 3,33] p=0,0103	1,59 [1,11; 2,28] p=0,0120	14,70% [3,70%; 25,80%] p=0,0091	1,45 [0,94; 2,24] p=0,0921
II	24/60 (40,0%)	39,16 [5,72; 39,16]	19/65 (29,2%)	NA [8,48; NA]	1,61 [0,77; 3,39] p=0,2072	1,37 [0,84; 2,23] p=0,2087	10,80% [-5,80%; 27,40%] p=0,2038	0,94 [0,51; 1,74] p=0,8413
III	6/12 (50,0%)	6,18 [0,26; NA]	5/14 (35,7%)	2,76 [0,99; NA]	1,80 [0,37; 8,68] p=0,4711	1,40 [0,57; 3,45] p=0,4648	14,30% [-23,50%; 52,10%] p=0,4591	0,87 [0,26; 2,95] p=0,8222
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,9264								
Ja	21/44 (47,7%)	9,17 [2,76; 23,20]	11/35 (31,4%)	NA [2,10; NA]	1,99 [0,79; 5,03] p=0,1452	1,52 [0,85; 2,71] p=0,1572	16,30% [-5,00%; 37,60%] p=0,1340	1,18 [0,56; 2,46] p=0,6649
Nein	63/164 (38,4%)	39,16 [24,28; NA]	46/176 (26,1%)	NA [NA; NA]	1,76 [1,11; 2,79] p=0,0155	1,47 [1,07; 2,01] p=0,0166	12,30% [2,40%; 22,20%] p=0,0148	1,22 [0,83; 1,79] p=0,3106
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8083								
Niedrig	50/126 (39,7%)	30,16 [22,96; NA]	34/129 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,08; 3,12] p=0,0239	1,51 [1,05; 2,16] p=0,0259	13,30% [1,90%; 24,80%] p=0,0224	1,25 [0,80; 1,93] p=0,3261

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	22/52 (42,3%)	39,16 [5,72; 39,16]	16/52 (30,8%)	NA [5,75; NA]	1,65 [0,74; 3,69] p=0,2240	1,38 [0,82; 2,31] p=0,2270	11,50% [-6,80%; 29,90%] p=0,2184	1,07 [0,56; 2,06] p=0,8298
Hoch	12/30 (40,0%)	8,41 [2,92; NA]	7/30 (23,3%)	NA [2,92; NA]	2,19 [0,72; 6,70] p=0,1688	1,71 [0,78; 3,75] p=0,1772	16,70% [-6,50%; 39,80%] p=0,1584	1,60 [0,63; 4,11] p=0,3253
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2997								
IgG	47/100 (47,0%)	16,82 [6,34; NA]	30/98 (30,6%)	NA [18,07; NA]	2,01 [1,12; 3,60] p=0,0183	1,53 [1,07; 2,21] p=0,0208	16,40% [3,00%; 29,80%] p=0,0163	1,44 [0,91; 2,29] p=0,1169
Nicht-IgG	7/31 (22,6%)	39,16 [NA; NA]	8/36 (22,2%)	NA [6,44; NA]	1,02 [0,32; 3,23] p=0,9722	1,02 [0,42; 2,48] p=0,9720	0,40% [-19,70%; 20,40%] p=0,9720	0,78 [0,27; 2,26] p=0,6479
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1294								
Hochrisiko	45/123 (36,6%)	NA [22,96; NA]	37/132 (28,0%)	NA [18,07; NA]	1,48 [0,87; 2,51] p=0,1447	1,30 [0,91; 1,87] p=0,1458	8,60% [-2,90%; 20,00%] p=0,1432	1,02 [0,66; 1,59] p=0,9191
Standardrisiko	33/69 (47,8%)	13,34 [5,68; NA]	18/70 (25,7%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,30; 5,41] p=0,0070	1,86 [1,16; 2,97] p=0,0094	22,10% [6,50%; 37,70%] p=0,0055	1,80 [1,01; 3,20] p=0,0445
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,7598								
≤30%	55/133 (41,4%)	NA [16,82; NA]	35/121 (28,9%)	NA [NA; NA]	1,73 [1,03; 2,92] p=0,0390	1,43 [1,01; 2,02] p=0,0422	12,40% [0,80%; 24,10%] p=0,0363	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3860
>30% – <60%	13/31 (41,9%)	30,16 [2,33; 39,16]	10/44 (22,7%)	NA [18,07; NA]	2,46 [0,90; 6,70] p=0,0776	1,84 [0,93; 3,66] p=0,0794	19,20% [-2,10%; 40,50%] p=0,0776	1,54 [0,66; 3,60] p=0,3209
≥60%	16/42 (38,1%)	13,34 [6,34; NA]	12/43 (27,9%)	NA [2,92; NA]	1,59 [0,64; 3,96] p=0,3206	1,36 [0,74; 2,53] p=0,3220	10,20% [-9,70%; 30,10%] p=0,3153	1,04 [0,49; 2,22] p=0,9105

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: $p=0,2727$								
<60 ml/min/1,73 m ²	12/27 (44,4%)	24,28 [2,76; 39,16]	15/43 (34,9%)	NA [2,04; NA]	1,49 [0,56; 4,00] p=0,4271	1,27 [0,71; 2,29] p=0,4187	9,60% [-14,00%; 33,10%] p=0,4260	0,88 [0,40; 1,94] p=0,7565
\geq 60 ml/min/1,73 m ²	72/181 (39,8%)	30,16 [16,82; NA]	42/168 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,25; 3,13] p=0,0033	1,59 [1,16; 2,19] p=0,0041	14,80% [5,10%; 24,50%] p=0,0028	1,39 [0,95; 2,04] p=0,0889
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: $p=0,2308$								
Normal	75/184 (40,8%)	30,16 [16,82; NA]	44/171 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,99 [1,26; 3,12] p=0,0028	1,58 [1,16; 2,16] p=0,0035	15,00% [5,40%; 24,70%] p=0,0023	1,38 [0,95; 2,01] p=0,0892
Beeinträchtigt	9/24 (37,5%)	NA [2,99; NA]	13/40 (32,5%)	NA [2,20; NA]	1,25 [0,43; 3,59] p=0,6858	1,15 [0,58; 2,28] p=0,6812	5,00% [-19,20%; 29,20%] p=0,6856	0,78 [0,33; 1,84] p=0,5719
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: $p=0,2170$								
Ja	46/103 (44,7%)	11,53 [6,28; 39,16]	22/96 (22,9%)	NA [NA; NA]	2,71 [1,47; 5,02] p=0,0013	1,95 [1,27; 2,98] p=0,0021	21,70% [9,00%; 34,50%] p=0,0008	1,54 [0,92; 2,57] p=0,0977
Nein	38/105 (36,2%)	NA [23,43; NA]	35/115 (30,4%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,74; 2,27] p=0,3662	1,19 [0,82; 1,73] p=0,3657	5,80% [-6,70%; 18,20%] p=0,3652	1,03 [0,65; 1,63] p=0,9084
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,8968$								
Ja	18/50 (36,0%)	23,20 [6,18; NA]	10/46 (21,7%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,82; 5,02] p=0,1266	1,66 [0,85; 3,21] p=0,1349	14,30% [-3,60%; 32,10%] p=0,1176	1,20 [0,54; 2,64] p=0,6541
Nein	66/158 (41,8%)	30,16 [13,34; NA]	47/165 (28,5%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,13; 2,86] p=0,0125	1,47 [1,08; 1,99] p=0,0135	13,30% [3,00%; 23,60%] p=0,0116	1,25 [0,86; 1,82] p=0,2444

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1659								
Ja	13/30 (43,3%)	8,31 [2,73; NA]	4/33 (12,1%)	NA [NA; NA]	5,54 [1,56; 19,75] p=0,0057	3,58 [1,31; 9,77] p=0,0130	31,20% [10,30%; 52,20%] p=0,0035	2,69 [0,86; 8,36] p=0,0882
Nein	71/178 (39,9%)	30,16 [22,96; NA]	53/178 (29,8%)	NA [NA; NA]	1,56 [1,01; 2,43] p=0,0455	1,34 [1,00; 1,79] p=0,0472	10,10% [0,30%; 20,00%] p=0,0440	1,14 [0,79; 1,63] p=0,4829
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9197								
Ja	82/203 (40,4%)	30,16 [16,82; NA]	55/205 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,22; 2,81] p=0,0038	1,51 [1,14; 1,99] p=0,0043	13,60% [4,50%; 22,60%] p=0,0034	1,25 [0,88; 1,76] p=0,2109
Nein	2/5 (40,0%)	NA [0,16; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,95; NA]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,20 [0,25; 5,71] p=0,8188	6,70% [-50,50%; 63,80%] p=0,8192	1,91 [0,26; 13,86] p=0,5202
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,5999								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,26; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,85; NA]	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	2,50 [0,27; 22,86] p=0,4171	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049	2,47 [0,22; 27,41] p=0,4610
Nein	82/200 (41,0%)	30,16 [13,34; NA]	56/201 (27,9%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,19; 2,73] p=0,0057	1,47 [1,11; 1,94] p=0,0064	13,10% [3,90%; 22,40%] p=0,0052	1,22 [0,86; 1,72] p=0,2585
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,5865								
Ja	18/51 (35,3%)	NA [7,62; NA]	13/54 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,74; 4,02] p=0,2099	1,47 [0,80; 2,68] p=0,2129	11,20% [-6,20%; 28,60%] p=0,2057	1,11 [0,54; 2,29] p=0,7836
Nein	66/157 (42,0%)	30,16 [11,53; NA]	44/157 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,16; 2,98] p=0,0094	1,50 [1,10; 2,05] p=0,0105	14,00% [3,60%; 24,50%] p=0,0085	1,29 [0,88; 1,90] p=0,1910

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,8829								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [1,91; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,85; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,48 [0,09; 23,88] p=0,7827
Nein	83/203 (40,9%)	30,16 [13,34; NA]	56/201 (27,9%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,18; 2,72] p=0,0059	1,47 [1,11; 1,94] p=0,0067	13,00% [3,90%; 22,20%] p=0,0054	1,23 [0,87; 1,73] p=0,2417
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,6390								
Ja	16/48 (33,3%)	NA [7,62; NA]	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,72; 4,36] p=0,2117	1,51 [0,79; 2,92] p=0,2156	11,30% [-6,30%; 28,90%] p=0,2068	1,08 [0,49; 2,35] p=0,8501
Nein	68/160 (42,5%)	30,16 [11,53; NA]	46/161 (28,6%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,16; 2,94] p=0,0092	1,49 [1,10; 2,02] p=0,0103	13,90% [3,60%; 24,30%] p=0,0084	1,29 [0,89; 1,88] p=0,1853
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3565								
0	40/114 (35,1%)	39,16 [28,52; NA]	24/121 (19,8%)	NA [NA; NA]	2,19 [1,21; 3,94] p=0,0088	1,77 [1,14; 2,74] p=0,0105	15,30% [4,00%; 26,50%] p=0,0080	1,40 [0,84; 2,34] p=0,1943
≥ 1	44/94 (46,8%)	11,40 [5,95; NA]	33/90 (36,7%)	NA [2,92; NA]	1,52 [0,84; 2,74] p=0,1645	1,28 [0,90; 1,81] p=0,1674	10,10% [-4,00%; 24,30%] p=0,1608	1,11 [0,71; 1,76] p=0,6433
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7888								
Männlich	52/116 (44,8%)	24,28 [9,17; NA]	33/124 (26,6%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,30; 3,85] p=0,0033	1,68 [1,18; 2,40] p=0,0040	18,20% [6,30%; 30,10%] p=0,0028	1,31 [0,84; 2,04] p=0,2262
Weiblich	32/92 (34,8%)	39,16 [11,11; 39,16]	24/87 (27,6%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,74; 2,65] p=0,3007	1,26 [0,81; 1,96] p=0,3025	7,20% [-6,30%; 20,70%] p=0,2970	1,16 [0,68; 1,98] p=0,5867

Tabelle 4-208 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Physische Funktion) – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	54/208 (26,0%)	NA [34,04; NA]	28/211 (13,3%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,40; 3,83] p=0,0010	1,97 [1,30; 2,99] p=0,0014	12,90% [5,30%; 20,40%] p=0,0008	1,28 [0,80; 2,04] p=0,2982
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1891								
Weiß	46/157 (29,3%)	NA [33,31; NA]	21/157 (13,4%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,51; 4,76] p=0,0006	2,19 [1,37; 3,49] p=0,0010	15,90% [7,00%; 24,80%] p=0,0004	1,58 [0,94; 2,65] p=0,0845
Andere	8/51 (15,7%)	NA [34,04; NA]	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,42; 3,74] p=0,6916	1,21 [0,47; 3,10] p=0,6907	2,70% [-10,70%; 16,10%] p=0,6906	0,72 [0,25; 2,04] p=0,5374
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1452								
Europa	25/128 (19,5%)	NA [34,04; NA]	19/129 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,73; 2,70] p=0,3078	1,33 [0,77; 2,29] p=0,3093	4,80% [-4,40%; 14,00%] p=0,3060	0,91 [0,50; 1,66] p=0,7607
Nordamerika	9/32 (28,1%)	NA [17,05; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	12,13 [1,43; 102,61] p=0,0063	9,00 [1,21; 66,97] p=0,0319	25,00% [8,30%; 41,70%] p=0,0034	5,70 [0,72; 45,05] p=0,0991
Andere	20/48 (41,7%)	34,04 [11,11; NA]	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	3,75 [1,45; 9,69] p=0,0052	2,60 [1,27; 5,34] p=0,0090	25,70% [8,40%; 42,90%] p=0,0036	1,89 [0,83; 4,29] p=0,1306
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0466								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [11,96; NA]	5/28 (17,9%)	NA [8,51; NA]	0,60 [0,13; 2,81] p=0,5176	0,65 [0,17; 2,44] p=0,5192	-6,30% [-25,10%; 12,40%] p=0,5092	0,43 [0,10; 1,85] p=0,2553
DPd	51/182 (28,0%)	NA [34,04; NA]	23/183 (12,6%)	NA [NA; NA]	2,71 [1,57; 4,67] p=0,0002	2,23 [1,43; 3,49] p=0,0004	15,50% [7,40%; 23,60%] p=0,0002	1,58 [0,96; 2,59] p=0,0687

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,2483								
1	17/68 (25,0%)	NA [34,04; NA]	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,12; 7,55] p=0,0250	2,43 [1,08; 5,48] p=0,0325	14,70% [2,10%; 27,30%] p=0,0219	2,04 [0,84; 4,93] p=0,1128
2 oder 3	37/140 (26,4%)	NA [34,04; NA]	21/143 (14,7%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,15; 3,79] p=0,0146	1,80 [1,11; 2,92] p=0,0169	11,70% [2,40%; 21,10%] p=0,0136	1,12 [0,65; 1,92] p=0,6895
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,4898								
I	33/136 (24,3%)	NA [34,04; NA]	16/132 (12,1%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,21; 4,46] p=0,0103	2,00 [1,16; 3,46] p=0,0129	12,10% [3,00%; 21,20%] p=0,0089	1,52 [0,83; 2,77] p=0,1747
II	15/60 (25,0%)	NA [11,89; NA]	10/65 (15,4%)	NA [16,62; NA]	1,83 [0,75; 4,47] p=0,1811	1,63 [0,79; 3,33] p=0,1857	9,60% [-4,40%; 23,70%] p=0,1793	0,88 [0,39; 1,97] p=0,7561
III	6/12 (50,0%)	11,50 [2,40; NA]	2/14 (14,3%)	NA [1,91; NA]	6,00 [0,92; 39,19] p=0,0538	3,50 [0,86; 14,23] p=0,0799	35,70% [2,00%; 69,40%] p=0,0378	1,75 [0,35; 8,86] p=0,4969
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2628								
Ja	11/44 (25,0%)	NA [10,38; NA]	6/35 (17,1%)	NA [3,84; NA]	1,61 [0,53; 4,90] p=0,4016	1,46 [0,60; 3,55] p=0,4061	7,90% [-10,00%; 25,70%] p=0,3890	0,80 [0,29; 2,19] p=0,6623
Nein	43/164 (26,2%)	NA [34,04; NA]	22/176 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,41; 4,38] p=0,0013	2,10 [1,31; 3,35] p=0,0019	13,70% [5,40%; 22,00%] p=0,0012	1,48 [0,88; 2,48] p=0,1361
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,7073								
Niedrig	27/126 (21,4%)	NA [34,04; NA]	17/129 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,93; 3,49] p=0,0819	1,63 [0,93; 2,83] p=0,0860	8,30% [-1,00%; 17,50%] p=0,0802	1,14 [0,62; 2,10] p=0,6719
Intermediär	19/52 (36,5%)	NA [11,14; NA]	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,10; 6,86] p=0,0278	2,11 [1,05; 4,22] p=0,0348	19,20% [2,60%; 35,90%] p=0,0235	1,50 [0,68; 3,33] p=0,3134

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	8/30 (26,7%)	NA [8,97; NA]	2/30 (6,7%)	NA [3,84; NA]	5,09 [0,98; 26,43] p=0,0393	4,00 [0,93; 17,30] p=0,0636	20,00% [1,80%; 38,20%] p=0,0310	1,94 [0,40; 9,52] p=0,4125
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1276								
IgG	33/100 (33,0%)	NA [17,41; NA]	13/98 (13,3%)	NA [NA; NA]	3,22 [1,57; 6,60] p=0,0010	2,49 [1,40; 4,43] p=0,0020	19,70% [8,30%; 31,10%] p=0,0007	1,92 [1,01; 3,66] p=0,0464
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,19; 2,91] p=0,6688	0,77 [0,24; 2,50] p=0,6682	-3,80% [-20,70%; 13,20%] p=0,6635	0,67 [0,19; 2,37] p=0,5302
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3424								
Hochrisiko	30/123 (24,4%)	NA [34,04; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	2,18 [1,13; 4,20] p=0,0181	1,89 [1,10; 3,26] p=0,0209	11,50% [2,00%; 21,00%] p=0,0175	1,20 [0,66; 2,19] p=0,5531
Standardrisiko	22/69 (31,9%)	34,04 [22,21; NA]	10/70 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,21; 6,50] p=0,0141	2,23 [1,14; 4,36] p=0,0188	17,60% [3,90%; 31,30%] p=0,0119	1,91 [0,90; 4,04] p=0,0899
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,7105								
≤30%	33/133 (24,8%)	NA [34,04; NA]	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,89 [1,00; 3,57] p=0,0488	1,67 [0,99; 2,80] p=0,0533	9,90% [0,20%; 19,60%] p=0,0447	1,17 [0,66; 2,09] p=0,5877
>30% – <60%	9/31 (29,0%)	NA [9,04; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	3,19 [0,95; 10,72] p=0,0547	2,56 [0,95; 6,89] p=0,0638	17,70% [-0,90%; 36,20%] p=0,0616	1,94 [0,65; 5,79] p=0,2370
≥60%	12/42 (28,6%)	NA [16,69; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	3,04 [0,96; 9,58] p=0,0523	2,46 [0,95; 6,37] p=0,0644	16,90% [0,30%; 33,60%] p=0,0466	1,54 [0,54; 4,41] p=0,4185
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8467								
<60 ml/min/1,73 m ²	9/27 (33,3%)	NA [11,11; NA]	7/43 (16,3%)	NA [13,96; NA]	2,57 [0,82; 8,03] p=0,1006	2,05 [0,86; 4,85] p=0,1034	17,10% [-3,90%; 38,00%] p=0,1102	1,30 [0,48; 3,50] p=0,6019

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	45/181 (24,9%)	NA [34,04; NA]	21/168 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,31; 4,09] p=0,0033	1,99 [1,24; 3,19] p=0,0044	12,40% [4,30%; 20,40%] p=0,0026	1,45 [0,86; 2,43] p=0,1646
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0999								
Normal	47/184 (25,5%)	NA [34,04; NA]	19/171 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,54; 4,91] p=0,0005	2,30 [1,41; 3,75] p=0,0009	14,40% [6,60%; 22,30%] p=0,0003	1,70 [1,00; 2,90] p=0,0519
Beeinträchtigt	7/24 (29,2%)	NA [8,97; NA]	9/40 (22,5%)	NA [5,78; NA]	1,42 [0,45; 4,49] p=0,5541	1,30 [0,56; 3,03] p=0,5487	6,70% [-15,70%; 29,00%] p=0,5582	0,73 [0,27; 1,97] p=0,5293
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,3662								
Ja	34/103 (33,0%)	34,04 [13,77; NA]	12/96 (12,5%)	NA [NA; NA]	3,45 [1,66; 7,17] p=0,0006	2,64 [1,45; 4,79] p=0,0014	20,50% [9,30%; 31,70%] p=0,0003	1,55 [0,80; 3,00] p=0,1965
Nein	20/105 (19,0%)	NA [34,04; NA]	16/115 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,71; 2,99] p=0,3049	1,37 [0,75; 2,50] p=0,3063	5,10% [-4,70%; 15,00%] p=0,3054	1,05 [0,54; 2,04] p=0,8776
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3056								
Ja	9/50 (18,0%)	NA [11,96; NA]	5/46 (10,9%)	NA [8,51; NA]	1,80 [0,56; 5,83] p=0,3253	1,66 [0,60; 4,58] p=0,3311	7,10% [-6,80%; 21,10%] p=0,3161	0,89 [0,29; 2,74] p=0,8414
Nein	45/158 (28,5%)	NA [34,04; NA]	23/165 (13,9%)	NA [NA; NA]	2,46 [1,41; 4,30] p=0,0014	2,04 [1,30; 3,21] p=0,0020	14,50% [5,70%; 23,30%] p=0,0012	1,50 [0,90; 2,48] p=0,1169
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8114								
Ja	7/30 (23,3%)	NA [11,14; NA]	3/33 (9,1%)	NA [8,51; NA]	3,04 [0,71; 13,07] p=0,1253	2,57 [0,73; 9,04] p=0,1422	14,20% [-3,80%; 32,30%] p=0,1217	1,13 [0,28; 4,51] p=0,8683

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	47/178 (26,4%)	NA [34,04; NA]	25/178 (14,0%)	NA [NA; NA]	2,20 [1,28; 3,76] p=0,0037	1,88 [1,21; 2,92] p=0,0048	12,40% [4,10%; 20,60%] p=0,0033	1,38 [0,85; 2,24] p=0,1982
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9800								
Ja	53/203 (26,1%)	NA [34,04; NA]	28/205 (13,7%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,34; 3,71] p=0,0016	1,91 [1,26; 2,89] p=0,0022	12,40% [4,80%; 20,10%] p=0,0014	1,33 [0,84; 2,10] p=0,2279
Nein	1/5 (20,0%)	NA [2,76; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,7641								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [2,76; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,54; NA]	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	2,50 [0,27; 22,86] p=0,4171	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049	1,88 [0,17; 20,82] p=0,6053
Nein	52/200 (26,0%)	NA [34,04; NA]	27/201 (13,4%)	NA [NA; NA]	2,26 [1,35; 3,79] p=0,0016	1,94 [1,27; 2,95] p=0,0021	12,60% [4,90%; 20,30%] p=0,0014	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2236
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,5205								
Ja	9/51 (17,6%)	NA [12,32; NA]	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,65; 6,75] p=0,2085	1,91 [0,68; 5,31] p=0,2170	8,40% [-4,60%; 21,40%] p=0,2063	1,05 [0,34; 3,23] p=0,9294
Nein	45/157 (28,7%)	NA [34,04; NA]	23/157 (14,6%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,33; 4,10] p=0,0026	1,96 [1,25; 3,07] p=0,0035	14,00% [5,00%; 23,00%] p=0,0022	1,46 [0,88; 2,41] p=0,1451
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9578								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [8,54; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,54; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,37 [0,09; 21,95] p=0,8243

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	53/203 (26,1%)	NA [34,04; NA]	27/201 (13,4%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,36; 3,80] p=0,0014	1,94 [1,28; 2,96] p=0,0019	12,70% [5,00%; 20,30%] p=0,0012	1,36 [0,85; 2,16] p=0,2003
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3557								
Ja	8/48 (16,7%)	NA [12,32; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,54; 5,95] p=0,3332	1,67 [0,59; 4,74] p=0,3379	6,70% [-6,80%; 20,10%] p=0,3305	0,86 [0,27; 2,72] p=0,7968
Nein	46/160 (28,7%)	NA [34,04; NA]	23/161 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,39; 4,23] p=0,0016	2,01 [1,28; 3,16] p=0,0023	14,50% [5,60%; 23,30%] p=0,0014	1,50 [0,91; 2,47] p=0,1163
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9378								
0	25/114 (21,9%)	NA [34,04; NA]	14/121 (11,6%)	NA [NA; NA]	2,15 [1,05; 4,38] p=0,0333	1,90 [1,04; 3,46] p=0,0374	10,40% [0,90%; 19,90%] p=0,0325	1,29 [0,67; 2,50] p=0,4448
≥ 1	29/94 (30,9%)	NA [13,77; NA]	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,18; 4,97] p=0,0145	1,98 [1,12; 3,50] p=0,0183	15,30% [3,30%; 27,30%] p=0,0123	1,40 [0,74; 2,67] p=0,2989
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4610								
Männlich	33/116 (28,4%)	NA [34,04; NA]	18/124 (14,5%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,23; 4,45] p=0,0085	1,96 [1,17; 3,28] p=0,0105	13,90% [3,60%; 24,20%] p=0,0080	1,18 [0,66; 2,11] p=0,5786
Weiblich	21/92 (22,8%)	NA [NA; NA]	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,00; 5,17] p=0,0458	1,99 [0,99; 3,97] p=0,0526	11,30% [0,40%; 22,20%] p=0,0413	1,68 [0,79; 3,57] p=0,1785

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

Tabelle 4-209 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Physische Funktion) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	72/208 (34,6%)	NA [28,25; NA]	90/211 (42,7%)	11,20 [3,94; NA]	0,71 [0,47; 1,06] p=0,0919	0,81 [0,64; 1,03] p=0,0916	-8,00% [-17,20%; 1,20%] p=0,0880	0,59 [0,43; 0,80] p=0,0009
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6426								
Weiß	56/157 (35,7%)	NA [22,70; NA]	66/157 (42,0%)	16,95 [4,14; NA]	0,76 [0,48; 1,21] p=0,2477	0,85 [0,64; 1,12] p=0,2485	-6,40% [-17,10%; 4,40%] p=0,2459	0,62 [0,43; 0,89] p=0,0088
Andere	16/51 (31,4%)	NA [18,33; NA]	24/54 (44,4%)	6,47 [2,27; NA]	0,57 [0,26; 1,27] p=0,1701	0,71 [0,43; 1,17] p=0,1753	-13,10% [-31,50%; 5,30%] p=0,1633	0,53 [0,28; 1,02] p=0,0572
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7648								
Europa	45/128 (35,2%)	NA [16,82; NA]	54/129 (41,9%)	11,20 [3,75; NA]	0,75 [0,46; 1,25] p=0,2704	0,84 [0,61; 1,15] p=0,2713	-6,70% [-18,60%; 5,20%] p=0,2683	0,61 [0,41; 0,91] p=0,0155
Nordamerika	9/32 (28,1%)	NA [28,12; NA]	10/32 (31,3%)	17,28 [3,15; NA]	0,86 [0,29; 2,52] p=0,7860	0,90 [0,42; 1,92] p=0,7846	-3,10% [-25,50%; 19,20%] p=0,7843	0,71 [0,29; 1,77] p=0,4662
Andere	18/48 (37,5%)	NA [12,55; NA]	26/50 (52,0%)	2,99 [2,07; NA]	0,55 [0,25; 1,24] p=0,1512	0,72 [0,46; 1,13] p=0,1563	-14,50% [-34,00%; 5,00%] p=0,1445	0,52 [0,28; 0,96] p=0,0353
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0578								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [18,33; NA]	10/28 (35,7%)	5,72 [1,64; NA]	0,23 [0,06; 0,98] p=0,0397	0,32 [0,10; 1,05] p=0,0594	-24,20% [-45,80%; -2,60%] p=0,0281	0,15 [0,04; 0,60] p=0,0072
DPd	69/182 (37,9%)	NA [22,83; NA]	80/183 (43,7%)	11,20 [3,94; NA]	0,79 [0,52; 1,20] p=0,2600	0,87 [0,68; 1,11] p=0,2606	-5,80% [-15,90%; 4,30%] p=0,2585	0,66 [0,48; 0,92] p=0,0128

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9561								
1	20/68 (29,4%)	NA [29,14; NA]	28/68 (41,2%)	NA [3,15; NA]	0,59 [0,29; 1,21] p=0,1527	0,71 [0,45; 1,14] p=0,1562	-11,80% [-27,70%; 4,20%] p=0,1480	0,59 [0,33; 1,05] p=0,0734
2 oder 3	52/140 (37,1%)	NA [17,68; NA]	62/143 (43,4%)	6,08 [2,99; 22,31]	0,77 [0,48; 1,24] p=0,2875	0,86 [0,64; 1,14] p=0,2883	-6,20% [-17,60%; 5,20%] p=0,2855	0,58 [0,40; 0,85] p=0,0048
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,7268								
I	49/136 (36,0%)	NA [28,12; NA]	61/132 (46,2%)	7,03 [2,92; NA]	0,66 [0,40; 1,07] p=0,0908	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0924	-10,20% [-21,90%; 1,50%] p=0,0887	0,60 [0,41; 0,87] p=0,0074
II	19/60 (31,7%)	NA [12,09; NA]	23/65 (35,4%)	17,02 [3,45; NA]	0,85 [0,40; 1,78] p=0,6615	0,90 [0,55; 1,47] p=0,6609	-3,70% [-20,30%; 12,80%] p=0,6596	0,63 [0,34; 1,17] p=0,1450
III	4/12 (33,3%)	NA [2,69; NA]	6/14 (42,9%)	2,20 [1,08; NA]	0,67 [0,14; 3,30] p=0,6256	0,78 [0,28; 2,12] p=0,6234	-9,50% [-46,70%; 27,70%] p=0,6158	0,38 [0,10; 1,37] p=0,1390
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,6260								
Ja	14/44 (31,8%)	NA [4,86; NA]	16/35 (45,7%)	3,25 [1,28; NA]	0,55 [0,22; 1,39] p=0,2091	0,70 [0,40; 1,22] p=0,2074	-13,90% [-35,40%; 7,60%] p=0,2050	0,54 [0,26; 1,13] p=0,1006
Nein	58/164 (35,4%)	NA [28,25; NA]	74/176 (42,0%)	16,95 [4,14; NA]	0,75 [0,49; 1,17] p=0,2073	0,84 [0,64; 1,10] p=0,2091	-6,70% [-17,00%; 3,70%] p=0,2051	0,60 [0,42; 0,85] p=0,0039
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,7131								
Niedrig	46/126 (36,5%)	NA [22,83; NA]	61/129 (47,3%)	6,47 [2,99; 28,39]	0,64 [0,39; 1,06] p=0,0818	0,77 [0,58; 1,04] p=0,0842	-10,80% [-22,80%; 1,30%] p=0,0792	0,56 [0,38; 0,83] p=0,0035
Intermediär	15/52 (28,8%)	NA [28,52; NA]	20/52 (38,5%)	17,02 [2,23; NA]	0,65 [0,29; 1,47] p=0,3018	0,75 [0,43; 1,30] p=0,3036	-9,60% [-27,70%; 8,50%] p=0,2969	0,59 [0,30; 1,17] p=0,1318

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	11/30 (36,7%)	18,33 [4,27; NA]	9/30 (30,0%)	NA [2,96; NA]	1,35 [0,46; 3,97] p=0,5870	1,22 [0,59; 2,51] p=0,5854	6,70% [-17,10%; 30,50%] p=0,5829	0,75 [0,30; 1,89] p=0,5429
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5568								
IgG	34/100 (34,0%)	NA [22,83; NA]	40/98 (40,8%)	17,28 [5,65; NA]	0,75 [0,42; 1,33] p=0,3228	0,83 [0,58; 1,20] p=0,3232	-6,80% [-20,30%; 6,60%] p=0,3205	0,68 [0,42; 1,07] p=0,0957
Nicht-IgG	7/31 (22,6%)	NA [17,68; NA]	15/36 (41,7%)	6,47 [2,99; NA]	0,41 [0,14; 1,19] p=0,0997	0,54 [0,25; 1,16] p=0,1131	-19,10% [-40,90%; 2,70%] p=0,0864	0,48 [0,19; 1,18] p=0,1097
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2645								
Hochrisiko	41/123 (33,3%)	NA [28,12; NA]	57/132 (43,2%)	6,08 [3,15; NA]	0,66 [0,40; 1,09] p=0,1069	0,77 [0,56; 1,06] p=0,1099	-9,80% [-21,70%; 2,00%] p=0,1038	0,56 [0,37; 0,84] p=0,0053
Standardrisiko	28/69 (40,6%)	16,82 [7,85; NA]	29/70 (41,4%)	22,31 [2,56; NA]	0,97 [0,49; 1,90] p=0,9193	0,98 [0,66; 1,46] p=0,9190	-0,80% [-17,20%; 15,50%] p=0,9190	0,80 [0,47; 1,34] p=0,3912
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4470								
≤30%	50/133 (37,6%)	NA [18,33; NA]	57/121 (47,1%)	7,03 [2,99; NA]	0,68 [0,41; 1,12] p=0,1259	0,80 [0,60; 1,07] p=0,1262	-9,50% [-21,60%; 2,60%] p=0,1239	0,60 [0,41; 0,88] p=0,0083
>30% – <60%	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	17/44 (38,6%)	NA [2,89; NA]	0,38 [0,13; 1,12] p=0,0765	0,50 [0,22; 1,13] p=0,0941	-19,30% [-39,30%; 0,70%] p=0,0589	0,37 [0,15; 0,96] p=0,0407
≥60%	15/42 (35,7%)	28,52 [4,27; NA]	15/43 (34,9%)	17,02 [2,96; NA]	1,04 [0,43; 2,52] p=0,9365	1,02 [0,58; 1,82] p=0,9361	0,80% [-19,50%; 21,20%] p=0,9361	0,72 [0,35; 1,48] p=0,3720
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2220								
<60 ml/min/1,73 m ²	7/27 (25,9%)	NA [6,14; NA]	20/43 (46,5%)	3,25 [2,14; NA]	0,40 [0,14; 1,15] p=0,0873	0,56 [0,27; 1,14] p=0,1084	-20,60% [-42,80%; 1,70%] p=0,0699	0,36 [0,15; 0,86] p=0,0216

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	65/181 (35,9%)	NA [22,83; NA]	70/168 (41,7%)	16,95 [4,14; NA]	0,78 [0,51; 1,21] p=0,2707	0,86 [0,66; 1,12] p=0,2704	-5,80% [-16,00%; 4,50%] p=0,2697	0,65 [0,46; 0,91] p=0,0132
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1757								
Normal	61/184 (33,2%)	NA [28,25; NA]	75/171 (43,9%)	6,47 [3,25; NA]	0,64 [0,41; 0,98] p=0,0384	0,76 [0,58; 0,99] p=0,0393	-10,70% [-20,80%; -0,60%] p=0,0373	0,55 [0,39; 0,77] p=0,0005
Beeinträchtigt	11/24 (45,8%)	22,83 [2,40; NA]	15/40 (37,5%)	16,95 [2,89; NA]	1,41 [0,51; 3,94] p=0,5144	1,22 [0,68; 2,21] p=0,5057	8,30% [-16,60%; 33,30%] p=0,5127	1,04 [0,47; 2,27] p=0,9257
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,2553								
Ja	32/103 (31,1%)	NA [22,83; NA]	41/96 (42,7%)	5,65 [2,56; NA]	0,60 [0,34; 1,08] p=0,0895	0,73 [0,50; 1,05] p=0,0913	-11,60% [-25,00%; 1,70%] p=0,0871	0,49 [0,31; 0,79] p=0,0031
Nein	40/105 (38,1%)	NA [16,82; NA]	49/115 (42,6%)	17,02 [4,14; NA]	0,83 [0,48; 1,42] p=0,4967	0,89 [0,65; 1,24] p=0,4971	-4,50% [-17,50%; 8,40%] p=0,4949	0,69 [0,45; 1,05] p=0,0846
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4602								
Ja	15/50 (30,0%)	NA [7,52; NA]	18/46 (39,1%)	3,25 [1,68; 22,31]	0,67 [0,29; 1,55] p=0,3493	0,77 [0,44; 1,34] p=0,3490	-9,10% [-28,10%; 9,80%] p=0,3458	0,43 [0,20; 0,89] p=0,0240
Nein	57/158 (36,1%)	NA [28,12; NA]	72/165 (43,6%)	16,95 [4,14; NA]	0,73 [0,47; 1,14] p=0,1662	0,83 [0,63; 1,08] p=0,1680	-7,60% [-18,20%; 3,10%] p=0,1639	0,62 [0,44; 0,89] p=0,0082
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0813								
Ja	9/30 (30,0%)	NA [4,27; NA]	17/33 (51,5%)	2,23 [1,08; 5,72]	0,40 [0,14; 1,14] p=0,0857	0,58 [0,31; 1,10] p=0,0972	-21,50% [-45,20%; 2,10%] p=0,0747	0,31 [0,13; 0,72] p=0,0064

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	63/178 (35,4%)	NA [28,25; NA]	73/178 (41,0%)	17,28 [5,75; NA]	0,79 [0,51; 1,21] p=0,2760	0,86 [0,66; 1,13] p=0,2766	-5,60% [-15,70%; 4,50%] p=0,2745	0,66 [0,47; 0,92] p=0,0157
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,7532								
Ja	71/203 (35,0%)	NA [28,25; NA]	88/205 (42,9%)	11,20 [3,94; NA]	0,71 [0,48; 1,07] p=0,1000	0,81 [0,64; 1,04] p=0,1015	-8,00% [-17,40%; 1,50%] p=0,0984	0,60 [0,44; 0,83] p=0,0017
Nein	1/5 (20,0%)	NA [4,27; NA]	2/6 (33,3%)	2,56 [1,58; NA]	0,50 [0,03; 7,99] p=0,6374	0,60 [0,07; 4,83] p=0,6313	-13,30% [-64,80%; 38,20%] p=0,6118	NA [NA; NA] p=0,9977
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,5755								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [2,50; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,12; NA]	1,33 [0,14; 12,37] p=0,8054	1,25 [0,22; 7,02] p=0,7999	5,00% [-33,90%; 43,90%] p=0,8012	0,99 [0,14; 7,07] p=0,9944
Nein	70/200 (35,0%)	NA [28,12; NA]	88/201 (43,8%)	6,47 [3,75; 28,39]	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0723	0,80 [0,63; 1,02] p=0,0738	-8,80% [-18,30%; 0,70%] p=0,0708	0,58 [0,42; 0,80] p=0,0009
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3695								
Ja	15/51 (29,4%)	NA [8,90; NA]	22/54 (40,7%)	4,14 [2,23; 22,31]	0,61 [0,27; 1,36] p=0,2268	0,72 [0,42; 1,23] p=0,2310	-11,30% [-29,40%; 6,80%] p=0,2203	0,41 [0,20; 0,83] p=0,0128
Nein	57/157 (36,3%)	NA [28,12; NA]	68/157 (43,3%)	17,02 [3,94; NA]	0,75 [0,47; 1,17] p=0,2055	0,84 [0,64; 1,10] p=0,2065	-7,00% [-17,80%; 3,80%] p=0,2036	0,64 [0,45; 0,91] p=0,0140
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,8621								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [2,50; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,12; NA]	1,00 [0,07; 14,64] p=1,0000	1,00 [0,12; 8,56] p=1,0000	0,00% [-42,90%; 42,90%] p=1,0000	0,74 [0,07; 8,21] p=0,8068

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	71/203 (35,0%)	NA [28,12; NA]	88/201 (43,8%)	6,47 [3,75; 28,39]	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0704	0,80 [0,63; 1,02] p=0,0717	-8,80% [-18,30%; 0,70%] p=0,0690	0,58 [0,42; 0,80] p=0,0009
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3029								
Ja	14/48 (29,2%)	NA [8,90; NA]	21/50 (42,0%)	4,14 [1,68; 22,31]	0,57 [0,25; 1,31] p=0,1873	0,69 [0,40; 1,20] p=0,1923	-12,80% [-31,60%; 5,90%] p=0,1803	0,40 [0,20; 0,83] p=0,0134
Nein	58/160 (36,3%)	NA [28,12; NA]	69/161 (42,9%)	17,02 [3,94; NA]	0,76 [0,48; 1,19] p=0,2268	0,85 [0,64; 1,11] p=0,2278	-6,60% [-17,30%; 4,10%] p=0,2250	0,64 [0,45; 0,92] p=0,0142
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7372								
0	43/114 (37,7%)	NA [18,33; NA]	55/121 (45,5%)	6,47 [3,45; NA]	0,73 [0,43; 1,22] p=0,2304	0,83 [0,61; 1,13] p=0,2324	-7,70% [-20,30%; 4,80%] p=0,2276	0,53 [0,36; 0,80] p=0,0021
≥1	29/94 (30,9%)	NA [28,12; NA]	35/90 (38,9%)	28,39 [2,79; NA]	0,70 [0,38; 1,29] p=0,2538	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2546	-8,00% [-21,80%; 5,70%] p=0,2513	0,73 [0,45; 1,21] p=0,2233
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1133								
Männlich	36/116 (31,0%)	NA [28,52; NA]	53/124 (42,7%)	7,03 [3,25; NA]	0,60 [0,35; 1,02] p=0,0611	0,73 [0,52; 1,02] p=0,0644	-11,70% [-23,80%; 0,40%] p=0,0581	0,48 [0,31; 0,74] p=0,0008
Weiblich	36/92 (39,1%)	28,25 [11,14; NA]	37/87 (42,5%)	22,31 [2,92; NA]	0,87 [0,48; 1,58] p=0,6447	0,92 [0,65; 1,31] p=0,6438	-3,40% [-17,80%; 11,00%] p=0,6437	0,78 [0,49; 1,24] p=0,2986

Tabelle 4-210 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Physische Funktion) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung, Studie CARTITUDE-4*

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	42/211 (19,9%)	NA [32,03; NA]	0,53 [0,31; 0,91] p=0,0203	0,58 [0,36; 0,93] p=0,0231	-8,30% [-15,20%; -1,30%] p=0,0192	0,39 [0,23; 0,65] p=0,0003
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3621								
Weiß	17/157 (10,8%)	NA [NA; NA]	33/157 (21,0%)	NA [32,03; NA]	0,46 [0,24; 0,86] p=0,0137	0,52 [0,30; 0,89] p=0,0164	-10,20% [-18,20%; -2,20%] p=0,0127	0,34 [0,19; 0,60] p=0,0003
Andere	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,27; 2,32] p=0,6766	0,82 [0,33; 2,05] p=0,6760	-2,90% [-16,70%; 10,80%] p=0,6742	0,62 [0,23; 1,69] p=0,3492
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4226								
Europa	15/128 (11,7%)	NA [NA; NA]	26/129 (20,2%)	NA [32,03; NA]	0,53 [0,26; 1,05] p=0,0653	0,58 [0,32; 1,04] p=0,0700	-8,40% [-17,30%; 0,50%] p=0,0628	0,43 [0,23; 0,81] p=0,0091
Nordamerika	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [22,80; NA]	1,38 [0,28; 6,73] p=0,6911	1,33 [0,32; 5,49] p=0,6902	3,10% [-12,10%; 18,40%] p=0,6884	0,84 [0,18; 3,80] p=0,8172
Andere	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	13/50 (26,0%)	NA [17,08; NA]	0,33 [0,11; 1,01] p=0,0475	0,40 [0,15; 1,04] p=0,0598	-15,60% [-30,50%; -0,70%] p=0,0406	0,25 [0,09; 0,70] p=0,0086
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0843								
PVd	1/26 (3,8%)	NA [23,85; NA]	8/28 (28,6%)	17,08 [3,94; NA]	0,10 [0,01; 0,87] p=0,0158	0,14 [0,02; 1,00] p=0,0504	-24,70% [-43,00%; -6,40%] p=0,0081	NA [NA; NA] p=0,9954
DPd	23/182 (12,6%)	NA [NA; NA]	34/183 (18,6%)	NA [32,03; NA]	0,63 [0,36; 1,13] p=0,1184	0,68 [0,42; 1,11] p=0,1215	-5,90% [-13,40%; 1,50%] p=0,1165	0,47 [0,28; 0,81] p=0,0061

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,5505								
1	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	11/68 (16,2%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,22; 1,64] p=0,3132	0,64 [0,26; 1,54] p=0,3174	-5,90% [-17,20%; 5,50%] p=0,3096	0,50 [0,19; 1,29] p=0,1503
2 oder 3	17/140 (12,1%)	NA [NA; NA]	31/143 (21,7%)	NA [22,80; NA]	0,50 [0,26; 0,95] p=0,0329	0,56 [0,33; 0,96] p=0,0367	-9,50% [-18,20%; -0,90%] p=0,0308	0,35 [0,19; 0,64] p=0,0006
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,1747								
I	14/136 (10,3%)	NA [NA; NA]	33/132 (25,0%)	NA [32,03; NA]	0,34 [0,17; 0,68] p=0,0016	0,41 [0,23; 0,73] p=0,0026	-14,70% [-23,70%; -5,70%] p=0,0013	0,29 [0,15; 0,55] p=0,0001
II	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	8/65 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,52; 3,89] p=0,4897	1,35 [0,57; 3,20] p=0,4900	4,40% [-8,00%; 16,70%] p=0,4893	0,83 [0,33; 2,14] p=0,7058
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/14 (7,1%)	NA [1,54; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,10% [-20,60%; 6,30%] p=0,2994	NA [NA; NA] p=0,9984
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,4349								
Ja	7/44 (15,9%)	NA [27,66; NA]	7/35 (20,0%)	NA [16,82; NA]	0,76 [0,24; 2,41] p=0,6383	0,80 [0,31; 2,06] p=0,6365	-4,10% [-21,20%; 13,00%] p=0,6391	0,52 [0,18; 1,49] p=0,2221
Nein	17/164 (10,4%)	NA [NA; NA]	35/176 (19,9%)	NA [32,03; NA]	0,47 [0,25; 0,87] p=0,0150	0,52 [0,30; 0,89] p=0,0178	-9,50% [-17,00%; -2,00%] p=0,0131	0,36 [0,20; 0,64] p=0,0005
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,4182								
Niedrig	12/126 (9,5%)	NA [NA; NA]	29/129 (22,5%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,18; 0,75] p=0,0049	0,42 [0,23; 0,79] p=0,0072	-13,00% [-21,80%; -4,10%] p=0,0041	0,30 [0,15; 0,60] p=0,0006
Intermediär	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	9/52 (17,3%)	32,03 [32,03; NA]	0,87 [0,31; 2,46] p=0,7919	0,89 [0,37; 2,13] p=0,7911	-1,90% [-16,10%; 12,30%] p=0,7908	0,60 [0,23; 1,57] p=0,2991

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	4/30 (13,3%)	NA [23,85; NA]	4/30 (13,3%)	NA [9,40; NA]	1,00 [0,23; 4,43] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,63] p=1,0000	0,00% [-17,20%; 17,20%] p=1,0000	0,27 [0,05; 1,54] p=0,1392
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1794								
IgG	11/100 (11,0%)	NA [NA; NA]	21/98 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,21; 1,00] p=0,0468	0,51 [0,26; 1,01] p=0,0526	-10,40% [-20,60%; -0,20%] p=0,0446	0,40 [0,19; 0,82] p=0,0134
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	4/36 (11,1%)	NA [22,54; NA]	1,19 [0,27; 5,19] p=0,8229	1,16 [0,32; 4,26] p=0,8216	1,80% [-13,80%; 17,40%] p=0,8223	0,96 [0,24; 3,88] p=0,9591
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4213								
Hochrisiko	18/123 (14,6%)	NA [NA; NA]	27/132 (20,5%)	32,03 [32,03; NA]	0,67 [0,35; 1,28] p=0,2240	0,71 [0,41; 1,23] p=0,2272	-5,80% [-15,10%; 3,50%] p=0,2196	0,46 [0,25; 0,84] p=0,0121
Standardrisiko	5/69 (7,2%)	NA [NA; NA]	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,12; 1,02] p=0,0476	0,39 [0,15; 1,04] p=0,0589	-11,30% [-22,30%; -0,40%] p=0,0431	0,29 [0,10; 0,82] p=0,0192
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,8351								
≤30%	15/133 (11,3%)	NA [NA; NA]	26/121 (21,5%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,23; 0,93] p=0,0275	0,53 [0,29; 0,94] p=0,0310	-10,20% [-19,30%; -1,10%] p=0,0276	0,39 [0,20; 0,73] p=0,0036
>30% – <60%	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [9,63; NA]	0,58 [0,16; 2,07] p=0,3981	0,63 [0,21; 1,87] p=0,4050	-7,60% [-24,30%; 9,20%] p=0,3775	0,40 [0,12; 1,32] p=0,1332
≥60%	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	32,03 [22,54; 32,03]	0,83 [0,23; 2,97] p=0,7797	0,85 [0,28; 2,58] p=0,7788	-2,00% [-16,30%; 12,20%] p=0,7782	0,45 [0,13; 1,50] p=0,1924
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9865								
<60 ml/min/1,73 m ²	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/43 (16,3%)	NA [9,63; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,30% [-27,30%; -5,20%] p=0,0038	NA [NA; NA] p=0,9957

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	24/181 (13,3%)	NA [NA; NA]	35/168 (20,8%)	NA [32,03; NA]	0,58 [0,33; 1,03] p=0,0596	0,64 [0,40; 1,02] p=0,0623	-7,60% [-15,50%; 0,30%] p=0,0596	0,44 [0,26; 0,74] p=0,0021
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6371								
Normal	21/184 (11,4%)	NA [NA; NA]	36/171 (21,1%)	NA [32,03; NA]	0,48 [0,27; 0,87] p=0,0136	0,54 [0,33; 0,89] p=0,0156	-9,60% [-17,30%; -2,00%] p=0,0135	0,37 [0,21; 0,63] p=0,0003
Beeinträchtigt	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,18; 3,59] p=0,7823	0,83 [0,23; 3,03] p=0,7818	-2,50% [-19,70%; 14,70%] p=0,7763	0,61 [0,15; 2,44] p=0,4826
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0734								
Ja	9/103 (8,7%)	NA [NA; NA]	21/96 (21,9%)	NA [22,80; NA]	0,34 [0,15; 0,79] p=0,0098	0,40 [0,19; 0,83] p=0,0137	-13,10% [-23,00%; -3,20%] p=0,0093	0,25 [0,11; 0,55] p=0,0005
Nein	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	21/115 (18,3%)	NA [32,03; NA]	0,75 [0,36; 1,54] p=0,4270	0,78 [0,43; 1,44] p=0,4283	-4,00% [-13,70%; 5,80%] p=0,4232	0,57 [0,29; 1,11] p=0,0975
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5156								
Ja	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	10/46 (21,7%)	17,08 [6,24; NA]	0,49 [0,16; 1,48] p=0,2032	0,55 [0,22; 1,40] p=0,2102	-9,70% [-24,70%; 5,20%] p=0,2014	0,25 [0,09; 0,73] p=0,0112
Nein	18/158 (11,4%)	NA [NA; NA]	32/165 (19,4%)	NA [32,03; NA]	0,53 [0,29; 1,00] p=0,0472	0,59 [0,34; 1,00] p=0,0511	-8,00% [-15,80%; -0,20%] p=0,0445	0,41 [0,23; 0,74] p=0,0030
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5280								
Ja	5/30 (16,7%)	NA [23,85; NA]	9/33 (27,3%)	9,40 [2,30; NA]	0,53 [0,16; 1,82] p=0,3157	0,61 [0,23; 1,62] p=0,3222	-10,60% [-30,80%; 9,60%] p=0,3038	0,26 [0,08; 0,82] p=0,0222

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	19/178 (10,7%)	NA [NA; NA]	33/178 (18,5%)	NA [32,03; NA]	0,53 [0,29; 0,96] p=0,0359	0,58 [0,34; 0,97] p=0,0392	-7,90% [-15,20%; -0,60%] p=0,0345	0,41 [0,23; 0,72] p=0,0019
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9870								
Ja	24/203 (11,8%)	NA [NA; NA]	40/205 (19,5%)	NA [32,03; NA]	0,55 [0,32; 0,96] p=0,0329	0,61 [0,38; 0,97] p=0,0356	-7,70% [-14,70%; -0,70%] p=0,0316	0,41 [0,25; 0,69] p=0,0007
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	6,24 [2,30; 6,24]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833	NA [NA; NA] p=0,9986
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9995								
Ja	0/8 (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
Nein	24/200 (12,0%)	NA [NA; NA]	42/201 (20,9%)	NA [32,03; NA]	0,52 [0,30; 0,89] p=0,0164	0,57 [0,36; 0,91] p=0,0186	-8,90% [-16,10%; -1,70%] p=0,0155	0,39 [0,23; 0,64] p=0,0002
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3864								
Ja	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	13/54 (24,1%)	17,08 [6,24; NA]	0,42 [0,15; 1,21] p=0,1032	0,49 [0,20; 1,19] p=0,1142	-12,30% [-26,70%; 2,10%] p=0,0945	0,26 [0,10; 0,69] p=0,0074
Nein	18/157 (11,5%)	NA [NA; NA]	29/157 (18,5%)	NA [32,03; NA]	0,57 [0,30; 1,08] p=0,0823	0,62 [0,36; 1,07] p=0,0863	-7,00% [-14,90%; 0,80%] p=0,0804	0,44 [0,24; 0,80] p=0,0069
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9995								
Ja	0/5 (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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	24/203 (11,8%)	NA [NA; NA]	42/201 (20,9%)	NA [32,03; NA]	0,51 [0,29; 0,88] p=0,0138	0,57 [0,36; 0,90] p=0,0157	-9,10% [-16,20%; -1,90%] p=0,0131	0,38 [0,23; 0,63] p=0,0002
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,4817								
Ja	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0%)	17,08 [9,40; NA]	0,45 [0,15; 1,32] p=0,1437	0,52 [0,21; 1,28] p=0,1538	-11,50% [-26,60%; 3,60%] p=0,1352	0,28 [0,10; 0,77] p=0,0138
Nein	18/160 (11,3%)	NA [NA; NA]	30/161 (18,6%)	NA [32,03; NA]	0,55 [0,29; 1,04] p=0,0640	0,60 [0,35; 1,04] p=0,0680	-7,40% [-15,10%; 0,40%] p=0,0620	0,43 [0,24; 0,77] p=0,0046
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1262								
0	10/114 (8,8%)	NA [NA; NA]	27/121 (22,3%)	NA [32,03; NA]	0,34 [0,15; 0,73] p=0,0045	0,39 [0,20; 0,78] p=0,0070	-13,50% [-22,60%; -4,50%] p=0,0034	0,25 [0,12; 0,52] p=0,0002
≥ 1	14/94 (14,9%)	NA [NA; NA]	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,40; 1,94] p=0,7421	0,89 [0,46; 1,74] p=0,7416	-1,80% [-12,30%; 8,80%] p=0,7416	0,65 [0,31; 1,35] p=0,2452
Physische Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5741								
Männlich	12/116 (10,3%)	NA [NA; NA]	23/124 (18,5%)	NA [32,03; NA]	0,51 [0,24; 1,07] p=0,0725	0,56 [0,29; 1,07] p=0,0785	-8,20% [-17,00%; 0,60%] p=0,0678	0,33 [0,16; 0,66] p=0,0018
Weiblich	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/87 (21,8%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,24; 1,19] p=0,1212	0,60 [0,31; 1,16] p=0,1262	-8,80% [-19,90%; 2,30%] p=0,1197	0,48 [0,23; 1,00] p=0,0489

RollenfunktionTabelle 4-211 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Rollenfunktion) – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	107/208 (51,4%)	6,77 [4,04; 22,80]	83/211 (39,3%)	17,84 [8,51; NA]	1,63 [1,10; 2,40] p=0,0145	1,30 [1,05; 1,62] p=0,0149	12,00% [2,50%; 21,40%] p=0,0132	1,29 [0,96; 1,73] p=0,0864
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3165								
Weiß	77/157 (49,0%)	8,77 [4,04; NA]	64/157 (40,8%)	16,62 [6,37; NA]	1,40 [0,90; 2,19] p=0,1409	1,20 [0,94; 1,54] p=0,1422	8,30% [-2,70%; 19,20%] p=0,1388	1,18 [0,85; 1,65] p=0,3237
Andere	30/51 (58,8%)	4,60 [2,56; 11,20]	19/54 (35,2%)	34,00 [2,56; NA]	2,63 [1,20; 5,79] p=0,0157	1,67 [1,09; 2,57] p=0,0188	23,60% [5,10%; 42,20%] p=0,0126	1,61 [0,90; 2,87] p=0,1062
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1283								
Europa	57/128 (44,5%)	22,96 [3,91; NA]	51/129 (39,5%)	16,62 [5,65; NA]	1,23 [0,75; 2,02] p=0,4181	1,13 [0,84; 1,50] p=0,4179	5,00% [-7,10%; 17,10%] p=0,4166	1,17 [0,80; 1,71] p=0,4132
Nordamerika	17/32 (53,1%)	11,76 [3,25; NA]	14/32 (43,8%)	6,37 [2,00; 29,34]	1,46 [0,54; 3,90] p=0,4566	1,21 [0,73; 2,02] p=0,4557	9,40% [-15,00%; 33,80%] p=0,4510	0,80 [0,39; 1,64] p=0,5423
Andere	33/48 (68,8%)	5,03 [2,76; 5,95]	18/50 (36,0%)	28,32 [5,65; NA]	3,91 [1,69; 9,06] p=0,0012	1,91 [1,26; 2,90] p=0,0023	32,80% [14,10%; 51,40%] p=0,0006	2,06 [1,16; 3,66] p=0,0141
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,4315								
PVd	14/26 (53,8%)	2,76 [0,30; NA]	14/28 (50,0%)	1,64 [0,95; NA]	1,17 [0,40; 3,40] p=0,7795	1,08 [0,64; 1,80] p=0,7773	3,80% [-22,80%; 30,50%] p=0,7773	1,11 [0,52; 2,35] p=0,7869

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
DPd	93/182 (51,1%)	8,44 [5,68; 22,96]	69/183 (37,7%)	28,32 [8,90; NA]	1,73 [1,14; 2,62] p=0,0101	1,35 [1,07; 1,71] p=0,0110	13,40% [3,30%; 23,50%] p=0,0094	1,32 [0,96; 1,80] p=0,0837
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9534								
1	34/68 (50,0%)	8,44 [3,58; NA]	28/68 (41,2%)	28,32 [6,37; NA]	1,43 [0,72; 2,81] p=0,3034	1,21 [0,84; 1,76] p=0,3042	8,80% [-7,90%; 25,50%] p=0,2997	1,25 [0,76; 2,06] p=0,3900
2 oder 3	73/140 (52,1%)	6,77 [3,52; 22,80]	55/143 (38,5%)	17,84 [5,65; NA]	1,74 [1,09; 2,80] p=0,0210	1,36 [1,04; 1,76] p=0,0223	13,70% [2,20%; 25,20%] p=0,0196	1,30 [0,91; 1,85] p=0,1462
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,5293								
I	73/136 (53,7%)	8,44 [3,91; 22,96]	55/132 (41,7%)	28,32 [8,51; NA]	1,62 [1,00; 2,63] p=0,0495	1,29 [1,00; 1,66] p=0,0517	12,00% [0,10%; 23,90%] p=0,0474	1,37 [0,97; 1,95] p=0,0767
II	28/60 (46,7%)	6,60 [2,96; NA]	22/65 (33,8%)	16,62 [3,06; NA]	1,71 [0,83; 3,52] p=0,1454	1,38 [0,89; 2,13] p=0,1472	12,80% [-4,30%; 29,90%] p=0,1412	1,19 [0,67; 2,09] p=0,5569
III	6/12 (50,0%)	5,95 [0,20; NA]	6/14 (42,9%)	2,20 [0,92; NA]	1,33 [0,28; 6,28] p=0,7210	1,17 [0,51; 2,67] p=0,7153	7,10% [-31,20%; 45,50%] p=0,7152	0,81 [0,26; 2,57] p=0,7209
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,5344								
Ja	24/44 (54,5%)	2,96 [0,30; 7,62]	14/35 (40,0%)	8,51 [1,35; NA]	1,80 [0,73; 4,43] p=0,2015	1,36 [0,84; 2,22] p=0,2121	14,50% [-7,40%; 36,50%] p=0,1931	1,58 [0,81; 3,08] p=0,1766
Nein	83/164 (50,6%)	8,90 [5,78; NA]	69/176 (39,2%)	28,32 [8,64; NA]	1,59 [1,03; 2,44] p=0,0348	1,29 [1,02; 1,64] p=0,0356	11,40% [0,90%; 21,90%] p=0,0335	1,20 [0,87; 1,66] p=0,2651
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,6251								
Niedrig	69/126 (54,8%)	6,77 [3,81; 22,80]	57/129 (44,2%)	12,03 [5,68; NA]	1,53 [0,93; 2,50] p=0,0919	1,24 [0,96; 1,59] p=0,0933	10,60% [-1,60%; 22,80%] p=0,0894	1,24 [0,87; 1,77] p=0,2259

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	25/52 (48,1%)	6,96 [2,92; NA]	15/52 (28,8%)	29,34 [6,37; NA]	2,28 [1,02; 5,13] p=0,0449	1,67 [1,00; 2,78] p=0,0505	19,20% [0,90%; 37,60%] p=0,0398	1,61 [0,85; 3,07] p=0,1443
Hoch	13/30 (43,3%)	4,60 [2,40; NA]	11/30 (36,7%)	NA [2,20; NA]	1,32 [0,47; 3,72] p=0,6012	1,18 [0,63; 2,20] p=0,5994	6,70% [-18,10%; 31,40%] p=0,5973	1,06 [0,47; 2,41] p=0,8808
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8516								
IgG	55/100 (55,0%)	5,78 [2,92; 11,76]	45/98 (45,9%)	12,03 [2,30; NA]	1,44 [0,82; 2,52] p=0,2024	1,20 [0,91; 1,58] p=0,2042	9,10% [-4,80%; 23,00%] p=0,1994	1,29 [0,87; 1,91] p=0,2107
Nicht-IgG	11/31 (35,5%)	NA [2,96; NA]	11/36 (30,6%)	NA [5,68; NA]	1,25 [0,45; 3,47] p=0,6708	1,16 [0,59; 2,30] p=0,6683	4,90% [-17,70%; 27,50%] p=0,6689	1,15 [0,50; 2,67] p=0,7419
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4158								
Hochrisiko	59/123 (48,0%)	17,08 [3,94; NA]	49/132 (37,1%)	17,84 [5,68; NA]	1,56 [0,95; 2,57] p=0,0804	1,29 [0,97; 1,72] p=0,0815	10,80% [-1,20%; 22,90%] p=0,0784	1,18 [0,80; 1,73] p=0,3996
Standardrisiko	40/69 (58,0%)	5,68 [2,56; 11,76]	30/70 (42,9%)	28,32 [2,96; NA]	1,84 [0,94; 3,60] p=0,0758	1,35 [0,97; 1,90] p=0,0789	15,10% [-1,30%; 31,50%] p=0,0714	1,52 [0,94; 2,44] p=0,0857
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5797								
≤30%	78/133 (58,6%)	5,82 [3,42; 11,20]	59/121 (48,8%)	8,90 [3,15; 28,32]	1,49 [0,91; 2,45] p=0,1151	1,20 [0,95; 1,52] p=0,1185	9,90% [-2,30%; 22,10%] p=0,1129	1,21 [0,86; 1,70] p=0,2730
>30% – <60%	12/31 (38,7%)	NA [2,00; NA]	10/44 (22,7%)	NA [29,34; NA]	2,15 [0,78; 5,89] p=0,1370	1,70 [0,84; 3,44] p=0,1372	16,00% [-5,20%; 37,10%] p=0,1386	1,77 [0,76; 4,11] p=0,1826
≥60%	16/42 (38,1%)	NA [3,58; NA]	14/43 (32,6%)	NA [2,30; NA]	1,27 [0,52; 3,11] p=0,5955	1,17 [0,66; 2,08] p=0,5941	5,50% [-14,80%; 25,80%] p=0,5928	0,96 [0,47; 1,99] p=0,9226

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8817								
<60 ml/min/1,73 m ²	14/27 (51,9%)	6,34 [2,76; NA]	15/43 (34,9%)	NA [2,04; NA]	2,01 [0,75; 5,36] p=0,1637	1,49 [0,86; 2,57] p=0,1553	17,00% [-6,70%; 40,60%] p=0,1592	1,35 [0,65; 2,82] p=0,4172
≥60 ml/min/1,73 m ²	93/181 (51,4%)	7,62 [3,98; 22,96]	68/168 (40,5%)	17,71 [5,68; NA]	1,55 [1,02; 2,38] p=0,0414	1,27 [1,01; 1,60] p=0,0436	10,90% [0,50%; 21,30%] p=0,0398	1,26 [0,92; 1,73] p=0,1491
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7555								
Normal	92/184 (50,0%)	8,44 [5,03; 28,52]	65/171 (38,0%)	28,32 [8,90; NA]	1,63 [1,07; 2,49] p=0,0233	1,31 [1,03; 1,67] p=0,0251	12,00% [1,70%; 22,20%] p=0,0219	1,29 [0,94; 1,78] p=0,1134
Beeinträchtigt	15/24 (62,5%)	3,19 [0,26; 17,08]	18/40 (45,0%)	3,06 [1,97; NA]	2,04 [0,72; 5,73] p=0,1784	1,39 [0,88; 2,20] p=0,1634	17,50% [-7,30%; 42,30%] p=0,1659	1,50 [0,75; 3,01] p=0,2540
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,7038								
Ja	53/103 (51,5%)	5,95 [2,92; 28,52]	33/96 (34,4%)	NA [2,96; NA]	2,02 [1,14; 3,58] p=0,0153	1,50 [1,07; 2,09] p=0,0179	17,10% [3,50%; 30,60%] p=0,0134	1,37 [0,88; 2,12] p=0,1610
Nein	54/105 (51,4%)	7,62 [3,91; NA]	50/115 (43,5%)	17,84 [5,68; NA]	1,38 [0,81; 2,34] p=0,2392	1,18 [0,90; 1,56] p=0,2385	8,00% [-5,20%; 21,10%] p=0,2368	1,21 [0,82; 1,79] p=0,3260
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8904								
Ja	22/50 (44,0%)	6,77 [2,76; NA]	13/46 (28,3%)	NA [2,89; NA]	2,00 [0,85; 4,67] p=0,1113	1,56 [0,89; 2,72] p=0,1190	15,70% [-3,20%; 34,70%] p=0,1033	1,38 [0,68; 2,79] p=0,3700
Nein	85/158 (53,8%)	6,96 [3,91; 22,96]	70/165 (42,4%)	17,71 [6,37; NA]	1,58 [1,02; 2,45] p=0,0411	1,27 [1,01; 1,59] p=0,0421	11,40% [0,50%; 22,20%] p=0,0396	1,26 [0,92; 1,73] p=0,1569

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6513								
Ja	13/30 (43,3%)	5,95 [2,76; NA]	7/33 (21,2%)	NA [2,89; NA]	2,84 [0,94; 8,56] p=0,0616	2,04 [0,94; 4,43] p=0,0706	22,10% [-0,40%; 44,70%] p=0,0546	1,47 [0,57; 3,80] p=0,4284
Nein	94/178 (52,8%)	6,96 [3,94; 22,80]	76/178 (42,7%)	17,71 [6,37; NA]	1,50 [0,99; 2,28] p=0,0565	1,24 [0,99; 1,54] p=0,0579	10,10% [-0,20%; 20,40%] p=0,0549	1,26 [0,93; 1,70] p=0,1403
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,3145								
Ja	104/203 (51,2%)	6,96 [4,60; 22,96]	81/205 (39,5%)	17,71 [8,51; NA]	1,61 [1,09; 2,38] p=0,0176	1,30 [1,04; 1,61] p=0,0185	11,70% [2,10%; 21,30%] p=0,0167	1,25 [0,94; 1,68] p=0,1284
Nein	3/5 (60,0%)	1,46 [0,16; NA]	2/6 (33,3%)	NA [1,64; NA]	3,00 [0,26; 35,33] p=0,3991	1,80 [0,47; 6,87] p=0,3895	26,70% [-30,50%; 83,80%] p=0,3605	2,21 [0,36; 13,36] p=0,3880
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,7810								
Ja	3/8 (37,5%)	NA [0,16; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,85; NA]	1,40 [0,20; 10,03] p=0,7445	1,25 [0,34; 4,60] p=0,7370	7,50% [-36,50%; 51,50%] p=0,7381	1,01 [0,20; 5,07] p=0,9876
Nein	104/200 (52,0%)	6,77 [3,98; 22,80]	80/201 (39,8%)	17,84 [8,51; NA]	1,64 [1,10; 2,43] p=0,0144	1,31 [1,05; 1,62] p=0,0152	12,20% [2,50%; 21,90%] p=0,0135	1,29 [0,96; 1,73] p=0,0917
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,7467								
Ja	21/51 (41,2%)	22,96 [3,25; NA]	16/54 (29,6%)	NA [2,89; NA]	1,66 [0,74; 3,73] p=0,2180	1,39 [0,82; 2,35] p=0,2200	11,50% [-6,60%; 29,70%] p=0,2134	1,24 [0,64; 2,40] p=0,5316
Nein	86/157 (54,8%)	6,44 [3,81; 17,18]	67/157 (42,7%)	17,71 [6,37; NA]	1,63 [1,04; 2,54] p=0,0322	1,28 [1,02; 1,62] p=0,0337	12,10% [1,10%; 23,10%] p=0,0307	1,30 [0,94; 1,79] p=0,1089

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,2961								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [5,78; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,85; NA]	0,58 [0,04; 7,66] p=0,6900	0,67 [0,09; 4,89] p=0,6900	-10,00% [-55,10%; 35,10%] p=0,6640	0,37 [0,04; 3,61] p=0,3912
Nein	106/203 (52,2%)	6,77 [3,94; 22,80]	80/201 (39,8%)	17,84 [8,51; NA]	1,65 [1,11; 2,45] p=0,0124	1,31 [1,06; 1,63] p=0,0133	12,40% [2,80%; 22,10%] p=0,0116	1,30 [0,97; 1,75] p=0,0741
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,5662								
Ja	18/48 (37,5%)	22,96 [4,60; NA]	14/50 (28,0%)	NA [2,89; NA]	1,54 [0,66; 3,61] p=0,3186	1,34 [0,75; 2,38] p=0,3196	9,50% [-9,00%; 28,00%] p=0,3143	1,12 [0,55; 2,30] p=0,7488
Nein	89/160 (55,6%)	6,34 [3,52; 17,08]	69/161 (42,9%)	17,71 [6,37; NA]	1,67 [1,07; 2,60] p=0,0224	1,30 [1,04; 1,63] p=0,0236	12,80% [1,90%; 23,60%] p=0,0211	1,32 [0,97; 1,81] p=0,0814
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8807								
0	53/114 (46,5%)	22,96 [4,60; NA]	42/121 (34,7%)	NA [8,51; NA]	1,63 [0,97; 2,76] p=0,0665	1,34 [0,98; 1,83] p=0,0680	11,80% [-0,70%; 24,30%] p=0,0643	1,24 [0,83; 1,87] p=0,2946
≥1	54/94 (57,4%)	5,78 [2,33; 7,62]	41/90 (45,6%)	11,17 [2,10; 29,34]	1,61 [0,90; 2,89] p=0,1076	1,26 [0,95; 1,68] p=0,1108	11,90% [-2,50%; 26,20%] p=0,1042	1,35 [0,90; 2,03] p=0,1526
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3974								
Männlich	63/116 (54,3%)	5,85 [3,29; 22,96]	46/124 (37,1%)	29,34 [5,68; NA]	2,02 [1,20; 3,38] p=0,0076	1,46 [1,10; 1,94] p=0,0084	17,20% [4,80%; 29,60%] p=0,0066	1,44 [0,98; 2,11] p=0,0615
Weiblich	44/92 (47,8%)	8,44 [3,94; NA]	37/87 (42,5%)	11,79 [5,65; NA]	1,24 [0,69; 2,23] p=0,4779	1,13 [0,81; 1,55] p=0,4781	5,30% [-9,30%; 19,90%] p=0,4759	1,10 [0,71; 1,71] p=0,6585

Tabelle 4-212 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Rollenfunktion) – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	76/208 (36,5%)	38,64 [17,02; NA]	43/211 (20,4%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,48; 3,58] p=0,0002	1,81 [1,31; 2,50] p=0,0003	16,40% [7,90%; 24,90%] p=0,0001	1,33 [0,91; 1,94] p=0,1460
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8026								
Weiß	56/157 (35,7%)	38,64 [14,52; NA]	31/157 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,35; 3,76] p=0,0016	1,81 [1,24; 2,64] p=0,0022	15,90% [6,20%; 25,70%] p=0,0014	1,40 [0,90; 2,18] p=0,1321
Andere	20/51 (39,2%)	22,93 [11,11; NA]	12/54 (22,2%)	NA [6,87; NA]	2,26 [0,96; 5,30] p=0,0599	1,76 [0,96; 3,23] p=0,0656	17,00% [-0,40%; 34,40%] p=0,0555	1,22 [0,59; 2,50] p=0,5942
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3840								
Europa	38/128 (29,7%)	NA [22,08; NA]	27/129 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,90; 2,82] p=0,1070	1,42 [0,92; 2,18] p=0,1098	8,80% [-1,80%; 19,30%] p=0,1047	1,19 [0,72; 1,95] p=0,4941
Nordamerika	11/32 (34,4%)	NA [11,11; NA]	6/32 (18,8%)	NA [23,13; NA]	2,27 [0,72; 7,16] p=0,1603	1,83 [0,77; 4,36] p=0,1699	15,60% [-5,70%; 36,90%] p=0,1505	1,10 [0,41; 3,01] p=0,8445
Andere	27/48 (56,3%)	12,26 [8,54; NA]	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	5,14 [2,10; 12,62] p=0,0002	2,81 [1,53; 5,17] p=0,0009	36,30% [18,40%; 54,10%] p<0,0001	2,01 [0,97; 4,18] p=0,0602
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1432								
PVd	9/26 (34,6%)	28,06 [3,09; NA]	8/28 (28,6%)	NA [2,33; NA]	1,32 [0,42; 4,18] p=0,6360	1,21 [0,55; 2,67] p=0,6335	6,00% [-18,70%; 30,80%] p=0,6327	0,72 [0,27; 1,94] p=0,5150
DPd	67/182 (36,8%)	38,64 [17,02; NA]	35/183 (19,1%)	NA [NA; NA]	2,46 [1,53; 3,96] p=0,0002	1,93 [1,35; 2,74] p=0,0003	17,70% [8,70%; 26,70%] p=0,0001	1,49 [0,99; 2,24] p=0,0581

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,8937								
1	23/68 (33,8%)	NA [9,36; NA]	15/68 (22,1%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,84; 3,87] p=0,1277	1,53 [0,88; 2,68] p=0,1325	11,80% [-3,20%; 26,70%] p=0,1230	1,42 [0,74; 2,71] p=0,2954
2 oder 3	53/140 (37,9%)	38,64 [16,82; NA]	28/143 (19,6%)	NA [28,71; NA]	2,50 [1,46; 4,28] p=0,0007	1,93 [1,30; 2,87] p=0,0010	18,30% [7,90%; 28,60%] p=0,0005	1,30 [0,82; 2,07] p=0,2583
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,1073								
I	53/136 (39,0%)	38,64 [13,31; NA]	27/132 (20,5%)	NA [NA; NA]	2,48 [1,44; 4,29] p=0,0009	1,91 [1,28; 2,83] p=0,0015	18,50% [7,80%; 29,20%] p=0,0007	1,66 [1,04; 2,64] p=0,0332
II	19/60 (31,7%)	NA [16,36; NA]	11/65 (16,9%)	NA [23,13; NA]	2,27 [0,98; 5,30] p=0,0548	1,87 [0,97; 3,60] p=0,0606	14,70% [-0,10%; 29,60%] p=0,0522	1,10 [0,52; 2,35] p=0,7958
III	4/12 (33,3%)	NA [2,56; NA]	5/14 (35,7%)	3,12 [1,54; NA]	0,90 [0,18; 4,56] p=0,9007	0,93 [0,32; 2,71] p=0,8990	-2,40% [-39,00%; 34,20%] p=0,8986	0,50 [0,13; 1,89] p=0,3060
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,3221								
Ja	17/44 (38,6%)	11,07 [3,38; NA]	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	3,78 [1,23; 11,63] p=0,0172	2,71 [1,11; 6,61] p=0,0290	24,40% [5,90%; 42,80%] p=0,0098	2,07 [0,76; 5,64] p=0,1530
Nein	59/164 (36,0%)	38,64 [17,45; NA]	38/176 (21,6%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,26; 3,30] p=0,0034	1,67 [1,18; 2,36] p=0,0040	14,40% [4,90%; 23,90%] p=0,0031	1,22 [0,81; 1,84] p=0,3397
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,2092								
Niedrig	49/126 (38,9%)	NA [14,52; NA]	26/129 (20,2%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,44; 4,41] p=0,0011	1,93 [1,28; 2,90] p=0,0016	18,70% [7,80%; 29,70%] p=0,0008	1,58 [0,98; 2,54] p=0,0598
Intermediär	20/52 (38,5%)	38,64 [9,36; NA]	10/52 (19,2%)	NA [23,13; NA]	2,63 [1,08; 6,38] p=0,0312	2,00 [1,04; 3,85] p=0,0379	19,20% [2,20%; 36,20%] p=0,0268	1,38 [0,64; 2,97] p=0,4131

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [9,27; NA]	7/30 (23,3%)	NA [2,89; NA]	1,00 [0,30; 3,31] p=1,0000	1,00 [0,40; 2,50] p=1,0000	0,00% [-21,40%; 21,40%] p=1,0000	0,61 [0,21; 1,79] p=0,3719
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1488								
IgG	45/100 (45,0%)	16,85 [10,38; NA]	22/98 (22,4%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,52; 5,24] p=0,0008	2,00 [1,31; 3,07] p=0,0014	22,60% [9,80%; 35,30%] p=0,0005	1,59 [0,96; 2,66] p=0,0737
Nicht-IgG	6/31 (19,4%)	NA [16,36; NA]	9/36 (25,0%)	NA [8,48; NA]	0,72 [0,22; 2,31] p=0,5833	0,77 [0,31; 1,93] p=0,5834	-5,60% [-25,50%; 14,20%] p=0,5770	0,72 [0,26; 2,02] p=0,5314
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2084								
Hochrisiko	37/123 (30,1%)	38,64 [38,64; NA]	25/132 (18,9%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,03; 3,29] p=0,0386	1,59 [1,02; 2,48] p=0,0411	11,10% [0,60%; 21,60%] p=0,0376	1,09 [0,65; 1,83] p=0,7338
Standardrisiko	32/69 (46,4%)	17,02 [8,51; NA]	17/70 (24,3%)	NA [23,13; NA]	2,70 [1,31; 5,55] p=0,0066	1,91 [1,18; 3,10] p=0,0090	22,10% [6,60%; 37,60%] p=0,0051	1,75 [0,97; 3,16] p=0,0617
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,2070								
≤30%	51/133 (38,3%)	NA [13,31; NA]	29/121 (24,0%)	NA [28,71; NA]	1,97 [1,15; 3,40] p=0,0139	1,60 [1,09; 2,35] p=0,0163	14,40% [3,10%; 25,60%] p=0,0121	1,28 [0,81; 2,02] p=0,2912
>30% – <60%	12/31 (38,7%)	17,45 [3,25; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	4,93 [1,52; 16,01] p=0,0057	3,41 [1,33; 8,69] p=0,0103	27,30% [7,80%; 46,90%] p=0,0061	2,83 [1,00; 8,05] p=0,0508
≥60%	12/42 (28,6%)	38,64 [12,26; NA]	9/43 (20,9%)	NA [5,75; NA]	1,51 [0,56; 4,08] p=0,4169	1,36 [0,64; 2,90] p=0,4176	7,60% [-10,60%; 25,90%] p=0,4129	0,76 [0,31; 1,86] p=0,5515
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7464								
<60 ml/min/1,73 m ²	11/27 (40,7%)	16,85 [4,04; NA]	8/43 (18,6%)	NA [13,96; NA]	3,01 [1,01; 8,91] p=0,0441	2,19 [1,01; 4,75] p=0,0469	22,10% [0,30%; 44,00%] p=0,0474	1,64 [0,66; 4,11] p=0,2874

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	65/181 (35,9%)	38,64 [17,31; NA]	35/168 (20,8%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,32; 3,44] p=0,0019	1,72 [1,21; 2,45] p=0,0025	15,10% [5,80%; 24,40%] p=0,0015	1,32 [0,88; 2,00] p=0,1839
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8458								
Normal	64/184 (34,8%)	38,64 [17,41; NA]	33/171 (19,3%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,37; 3,63] p=0,0011	1,80 [1,25; 2,60] p=0,0016	15,50% [6,40%; 24,60%] p=0,0008	1,40 [0,92; 2,14] p=0,1166
Beeinträchtigt	12/24 (50,0%)	11,99 [2,76; NA]	10/40 (25,0%)	NA [3,22; NA]	3,00 [1,02; 8,78] p=0,0431	2,00 [1,02; 3,91] p=0,0424	25,00% [0,90%; 49,10%] p=0,0419	1,39 [0,60; 3,24] p=0,4456
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,3573								
Ja	41/103 (39,8%)	17,45 [11,99; NA]	16/96 (16,7%)	NA [28,71; NA]	3,31 [1,70; 6,44] p=0,0003	2,39 [1,44; 3,96] p=0,0008	23,10% [11,10%; 35,20%] p=0,0002	1,60 [0,89; 2,87] p=0,1132
Nein	35/105 (33,3%)	NA [17,02; NA]	27/115 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,90; 2,95] p=0,1054	1,42 [0,93; 2,17] p=0,1074	9,90% [-2,00%; 21,70%] p=0,1042	1,16 [0,70; 1,92] p=0,5664
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6803								
Ja	17/50 (34,0%)	22,93 [11,07; 38,64]	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	2,87 [1,06; 7,76] p=0,0347	2,23 [1,02; 4,89] p=0,0444	18,80% [2,00%; 35,50%] p=0,0278	1,04 [0,41; 2,60] p=0,9401
Nein	59/158 (37,3%)	NA [17,02; NA]	36/165 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,31; 3,49] p=0,0022	1,71 [1,20; 2,44] p=0,0028	15,50% [5,70%; 25,40%] p=0,0020	1,40 [0,93; 2,12] p=0,1114
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7919								
Ja	10/30 (33,3%)	28,06 [11,50; 38,64]	4/33 (12,1%)	NA [NA; NA]	3,63 [1,00; 13,19] p=0,0448	2,75 [0,96; 7,85] p=0,0587	21,20% [1,00%; 41,40%] p=0,0397	0,85 [0,23; 3,14] p=0,8140

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	66/178 (37,1%)	NA [16,85; NA]	39/178 (21,9%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,32; 3,35] p=0,0017	1,69 [1,21; 2,37] p=0,0022	15,20% [5,80%; 24,50%] p=0,0015	1,40 [0,94; 2,07] p=0,0997
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,8012								
Ja	74/203 (36,5%)	38,64 [17,02; NA]	42/205 (20,5%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,43; 3,47] p=0,0004	1,78 [1,28; 2,46] p=0,0005	16,00% [7,30%; 24,60%] p=0,0003	1,35 [0,92; 1,98] p=0,1208
Nein	2/5 (40,0%)	11,07 [9,27; NA]	1/6 (16,7%)	NA [2,33; NA]	3,33 [0,20; 54,53] p=0,4094	2,40 [0,30; 19,34] p=0,4109	23,30% [-28,90%; 75,60%] p=0,3817	1,95 [0,17; 21,95] p=0,5890
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,3864								
Ja	3/8 (37,5%)	NA [8,54; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,54; NA]	1,40 [0,20; 10,03] p=0,7445	1,25 [0,34; 4,60] p=0,7370	7,50% [-36,50%; 51,50%] p=0,7381	0,77 [0,15; 3,81] p=0,7433
Nein	73/200 (36,5%)	38,64 [17,02; NA]	40/201 (19,9%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,48; 3,63] p=0,0002	1,83 [1,32; 2,56] p=0,0003	16,60% [7,90%; 25,30%] p=0,0002	1,41 [0,96; 2,08] p=0,0812
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,6704								
Ja	16/51 (31,4%)	38,64 [11,07; NA]	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,63 [1,01; 6,84] p=0,0445	2,12 [0,99; 4,52] p=0,0522	16,60% [0,70%; 32,40%] p=0,0409	1,14 [0,47; 2,75] p=0,7747
Nein	60/157 (38,2%)	NA [16,85; NA]	35/157 (22,3%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,31; 3,54] p=0,0022	1,71 [1,20; 2,44] p=0,0028	15,90% [5,90%; 25,90%] p=0,0018	1,42 [0,94; 2,16] p=0,0973
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,1977								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [8,54; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,54; NA]	0,58 [0,04; 7,66] p=0,6900	0,67 [0,09; 4,89] p=0,6900	-10,00% [-55,10%; 35,10%] p=0,6640	0,42 [0,04; 4,03] p=0,4496

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	75/203 (36,9%)	38,64 [16,85; NA]	40/201 (19,9%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,51; 3,69] p=0,0001	1,86 [1,33; 2,58] p=0,0002	17,00% [8,40%; 25,70%] p=0,0001	1,43 [0,97; 2,10] p=0,0688
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,6378								
Ja	14/48 (29,2%)	38,64 [11,99; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	2,53 [0,92; 6,96] p=0,0688	2,08 [0,92; 4,71] p=0,0780	15,20% [-0,90%; 31,20%] p=0,0641	1,12 [0,44; 2,89] p=0,8098
Nein	62/160 (38,8%)	NA [16,36; NA]	36/161 (22,4%)	NA [NA; NA]	2,20 [1,35; 3,58] p=0,0015	1,73 [1,22; 2,45] p=0,0019	16,40% [6,50%; 26,30%] p=0,0012	1,43 [0,95; 2,15] p=0,0899
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7382								
0	38/114 (33,3%)	38,64 [28,06; NA]	21/121 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,29; 4,38] p=0,0048	1,92 [1,20; 3,06] p=0,0062	16,00% [5,00%; 27,00%] p=0,0043	1,43 [0,84; 2,45] p=0,1888
≥ 1	38/94 (40,4%)	14,52 [10,38; NA]	22/90 (24,4%)	NA [13,96; NA]	2,10 [1,11; 3,95] p=0,0211	1,65 [1,07; 2,56] p=0,0245	16,00% [2,70%; 29,30%] p=0,0186	1,27 [0,75; 2,16] p=0,3654
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6069								
Männlich	46/116 (39,7%)	38,64 [11,99; NA]	23/124 (18,5%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,61; 5,18] p=0,0003	2,14 [1,39; 3,29] p=0,0006	21,10% [9,90%; 32,30%] p=0,0002	1,47 [0,89; 2,43] p=0,1368
Weiblich	30/92 (32,6%)	NA [17,02; NA]	20/87 (23,0%)	NA [28,71; NA]	1,62 [0,83; 3,15] p=0,1528	1,42 [0,87; 2,30] p=0,1568	9,60% [-3,40%; 22,70%] p=0,1480	1,21 [0,69; 2,13] p=0,5126

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

Tabelle 4-213 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Rollenfunktion) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	100/208 (48,1%)	8,90 [4,30; 28,78]	105/211 (49,8%)	3,38 [2,89; 9,20]	0,94 [0,64; 1,37] p=0,7348	0,97 [0,79; 1,18] p=0,7371	-1,70% [-11,30%; 8,00%] p=0,7370	0,85 [0,64; 1,13] p=0,2599
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9967								
Weiß	75/157 (47,8%)	8,90 [3,94; NA]	77/157 (49,0%)	5,75 [2,56; 17,02]	0,95 [0,61; 1,48] p=0,8216	0,97 [0,78; 1,22] p=0,8213	-1,30% [-12,30%; 9,80%] p=0,8213	0,83 [0,61; 1,15] p=0,2673
Andere	25/51 (49,0%)	18,33 [3,12; 29,14]	28/54 (51,9%)	3,02 [1,87; 11,11]	0,89 [0,41; 1,92] p=0,7728	0,94 [0,65; 1,38] p=0,7720	-2,80% [-22,00%; 16,30%] p=0,7716	0,80 [0,47; 1,39] p=0,4293
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1619								
Europa	57/128 (44,5%)	10,58 [4,30; NA]	66/129 (51,2%)	3,25 [2,20; 9,13]	0,77 [0,47; 1,25] p=0,2882	0,87 [0,67; 1,13] p=0,2888	-6,60% [-18,80%; 5,60%] p=0,2862	0,77 [0,54; 1,09] p=0,1429
Nordamerika	16/32 (50,0%)	11,53 [1,84; NA]	9/32 (28,1%)	NA [2,99; NA]	2,56 [0,91; 7,20] p=0,0752	1,78 [0,93; 3,42] p=0,0843	21,90% [-1,40%; 45,20%] p=0,0657	1,71 [0,75; 3,88] p=0,1992
Andere	27/48 (56,3%)	6,28 [3,65; 28,78]	30/50 (60,0%)	2,92 [1,18; 11,27]	0,86 [0,38; 1,91] p=0,7082	0,94 [0,67; 1,31] p=0,7073	-3,70% [-23,30%; 15,80%] p=0,7066	0,69 [0,41; 1,17] p=0,1702
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9386								
PVd	9/26 (34,6%)	18,33 [2,86; NA]	10/28 (35,7%)	3,25 [1,68; NA]	0,95 [0,31; 2,92] p=0,9333	0,97 [0,47; 2,00] p=0,9327	-1,10% [-26,60%; 24,40%] p=0,9326	0,73 [0,29; 1,87] p=0,5191
DPd	91/182 (50,0%)	7,52 [3,94; 28,78]	95/183 (51,9%)	3,38 [2,86; 9,20]	0,93 [0,61; 1,40] p=0,7151	0,96 [0,79; 1,18] p=0,7148	-1,90% [-12,20%; 8,30%] p=0,7147	0,83 [0,63; 1,11] p=0,2214

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,7025								
1	34/68 (50,0%)	11,14 [3,61; 29,14]	38/68 (55,9%)	3,22 [2,10; 29,21]	0,79 [0,40; 1,55] p=0,4936	0,90 [0,65; 1,23] p=0,4929	-5,90% [-22,60%; 10,90%] p=0,4912	0,92 [0,58; 1,46] p=0,7179
2 oder 3	66/140 (47,1%)	7,26 [3,84; NA]	67/143 (46,9%)	5,75 [2,30; 11,11]	1,01 [0,63; 1,61] p=0,9611	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9611	0,30% [-11,30%; 11,90%] p=0,9611	0,80 [0,56; 1,12] p=0,1928
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,1659								
I	69/136 (50,7%)	8,02 [3,71; 29,14]	70/132 (53,0%)	3,25 [2,86; 11,27]	0,91 [0,56; 1,47] p=0,7075	0,96 [0,76; 1,21] p=0,7070	-2,30% [-14,30%; 9,70%] p=0,7069	0,84 [0,60; 1,17] p=0,3024
II	25/60 (41,7%)	22,24 [3,84; NA]	33/65 (50,8%)	3,19 [1,28; 9,20]	0,69 [0,34; 1,41] p=0,3099	0,82 [0,56; 1,20] p=0,3124	-9,10% [-26,50%; 8,30%] p=0,3057	0,66 [0,39; 1,12] p=0,1241
III	6/12 (50,0%)	11,14 [0,23; NA]	2/14 (14,3%)	NA [1,28; NA]	6,00 [0,92; 39,19] p=0,0538	3,50 [0,86; 14,23] p=0,0799	35,70% [2,00%; 69,40%] p=0,0378	3,20 [0,64; 15,95] p=0,1555
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,3971								
Ja	17/44 (38,6%)	9,36 [3,65; NA]	17/35 (48,6%)	2,86 [1,68; 11,27]	0,67 [0,27; 1,64] p=0,3787	0,80 [0,48; 1,32] p=0,3743	-9,90% [-31,90%; 12,00%] p=0,3747	0,59 [0,30; 1,19] p=0,1394
Nein	83/164 (50,6%)	8,90 [4,27; 28,78]	88/176 (50,0%)	5,78 [2,92; 11,11]	1,02 [0,67; 1,57] p=0,9107	1,01 [0,82; 1,25] p=0,9105	0,60% [-10,00%; 11,20%] p=0,9105	0,87 [0,65; 1,18] p=0,3753
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,5206								
Niedrig	64/126 (50,8%)	6,28 [3,61; 29,14]	64/129 (49,6%)	3,38 [2,92; 11,27]	1,05 [0,64; 1,71] p=0,8507	1,02 [0,80; 1,31] p=0,8504	1,20% [-11,10%; 13,50%] p=0,8504	0,91 [0,64; 1,28] p=0,5788
Intermediär	23/52 (44,2%)	23,00 [6,11; NA]	29/52 (55,8%)	2,89 [1,28; 27,83]	0,63 [0,29; 1,36] p=0,2416	0,79 [0,54; 1,17] p=0,2435	-11,50% [-30,60%; 7,60%] p=0,2362	0,64 [0,37; 1,11] p=0,1136

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	13/30 (43,3%)	11,14 [1,84; NA]	12/30 (40,0%)	9,04 [1,38; NA]	1,15 [0,41; 3,20] p=0,7951	1,08 [0,59; 1,97] p=0,7936	3,30% [-21,60%; 28,30%] p=0,7933	0,91 [0,40; 2,05] p=0,8228
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9573								
IgG	45/100 (45,0%)	26,61 [6,50; NA]	47/98 (48,0%)	5,98 [2,04; NA]	0,89 [0,51; 1,55] p=0,6771	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6765	-3,00% [-16,80%; 10,90%] p=0,6762	0,80 [0,53; 1,21] p=0,2955
Nicht-IgG	10/31 (32,3%)	NA [2,23; NA]	16/36 (44,4%)	11,27 [2,30; NA]	0,59 [0,22; 1,62] p=0,3111	0,73 [0,39; 1,36] p=0,3167	-12,20% [-35,30%; 10,90%] p=0,3014	0,78 [0,35; 1,72] p=0,5314
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2689								
Hochrisiko	58/123 (47,2%)	8,90 [3,84; 29,14]	65/132 (49,2%)	3,19 [2,27; 11,27]	0,92 [0,56; 1,50] p=0,7393	0,96 [0,74; 1,24] p=0,7391	-2,10% [-14,40%; 10,20%] p=0,7387	0,76 [0,53; 1,08] p=0,1274
Standardrisiko	36/69 (52,2%)	7,52 [2,04; NA]	34/70 (48,6%)	9,04 [2,56; 29,21]	1,16 [0,59; 2,25] p=0,6722	1,07 [0,77; 1,50] p=0,6712	3,60% [-13,00%; 20,20%] p=0,6708	1,11 [0,69; 1,77] p=0,6741
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,2187								
≤30%	67/133 (50,4%)	7,16 [3,65; 29,14]	61/121 (50,4%)	3,38 [2,89; 11,27]	1,00 [0,61; 1,63] p=0,9953	1,00 [0,78; 1,28] p=0,9953	0,00% [-12,30%; 12,30%] p=0,9953	0,91 [0,64; 1,29] p=0,6033
>30% – <60%	11/31 (35,5%)	28,78 [8,02; NA]	22/44 (50,0%)	2,92 [1,18; NA]	0,55 [0,21; 1,41] p=0,2154	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2293	-14,50% [-36,90%; 7,90%] p=0,2041	0,47 [0,23; 0,97] p=0,0423
≥60%	20/42 (47,6%)	6,11 [2,23; NA]	20/43 (46,5%)	5,98 [2,00; 17,02]	1,04 [0,45; 2,45] p=0,9190	1,02 [0,65; 1,61] p=0,9185	1,10% [-20,10%; 22,30%] p=0,9185	0,89 [0,47; 1,66] p=0,7101
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5565								
<60 ml/min/1,73 m ²	14/27 (51,9%)	4,96 [2,07; NA]	24/43 (55,8%)	2,92 [1,22; 5,78]	0,85 [0,33; 2,24] p=0,7478	0,93 [0,59; 1,46] p=0,7486	-4,00% [-28,00%; 20,00%] p=0,7462	0,70 [0,36; 1,37] p=0,2989

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	86/181 (47,5%)	11,07 [4,30; 29,14]	81/168 (48,2%)	5,98 [2,92; 17,02]	0,97 [0,64; 1,48] p=0,8960	0,98 [0,79; 1,23] p=0,8958	-0,70% [-11,20%; 9,80%] p=0,8959	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3833
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4551								
Normal	88/184 (47,8%)	9,36 [4,30; 29,14]	89/171 (52,0%)	3,22 [2,56; 9,13]	0,84 [0,56; 1,28] p=0,4274	0,92 [0,75; 1,13] p=0,4266	-4,20% [-14,60%; 6,20%] p=0,4264	0,79 [0,59; 1,06] p=0,1205
Beeinträchtigt	12/24 (50,0%)	6,28 [3,29; NA]	16/40 (40,0%)	9,04 [2,00; NA]	1,50 [0,54; 4,16] p=0,4386	1,25 [0,72; 2,17] p=0,4277	10,00% [-15,10%; 35,10%] p=0,4351	1,07 [0,50; 2,26] p=0,8663
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,2281								
Ja	42/103 (40,8%)	28,78 [4,99; NA]	46/96 (47,9%)	3,25 [2,10; 11,11]	0,75 [0,43; 1,31] p=0,3121	0,85 [0,62; 1,16] p=0,3116	-7,10% [-20,90%; 6,60%] p=0,3099	0,71 [0,47; 1,08] p=0,1123
Nein	58/105 (55,2%)	6,14 [3,61; 22,24]	59/115 (51,3%)	5,78 [2,89; 17,02]	1,17 [0,69; 1,99] p=0,5601	1,08 [0,84; 1,38] p=0,5588	3,90% [-9,30%; 17,10%] p=0,5588	0,94 [0,66; 1,36] p=0,7585
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8200								
Ja	23/50 (46,0%)	6,11 [2,50; NA]	22/46 (47,8%)	2,99 [1,68; 8,67]	0,93 [0,42; 2,07] p=0,8586	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8578	-1,80% [-21,80%; 18,20%] p=0,8578	0,73 [0,40; 1,34] p=0,3129
Nein	77/158 (48,7%)	11,07 [4,30; 29,14]	83/165 (50,3%)	5,78 [2,89; 17,02]	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7784	0,97 [0,78; 1,21] p=0,7781	-1,60% [-12,50%; 9,30%] p=0,7780	0,84 [0,61; 1,14] p=0,2639
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2705								
Ja	13/30 (43,3%)	7,52 [0,33; NA]	18/33 (54,5%)	2,56 [1,12; 3,19]	0,64 [0,23; 1,72] p=0,3778	0,79 [0,47; 1,33] p=0,3805	-11,20% [-35,80%; 13,30%] p=0,3708	0,62 [0,30; 1,30] p=0,2068
Nein	87/178 (48,9%)	9,36 [3,94; 29,14]	87/178 (48,9%)	5,98 [2,92; 17,02]	1,00 [0,66; 1,51] p=1,0000	1,00 [0,81; 1,24] p=1,0000	0,00% [-10,40%; 10,40%] p=1,0000	0,87 [0,65; 1,18] p=0,3719

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,6372								
Ja	97/203 (47,8%)	10,58 [4,96; 28,78]	101/205 (49,3%)	5,75 [2,89; 10,81]	0,94 [0,64; 1,39] p=0,7644	0,97 [0,79; 1,19] p=0,7642	-1,50% [-11,20%; 8,20%] p=0,7641	0,83 [0,63; 1,10] p=0,1940
Nein	3/5 (60,0%)	2,20 [1,71; 4,27]	4/6 (66,7%)	2,56 [1,15; 2,92]	0,75 [0,06; 8,83] p=0,8273	0,90 [0,36; 2,24] p=0,8209	-6,70% [-63,80%; 50,50%] p=0,8192	0,72 [0,13; 4,02] p=0,7119
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,1004								
Ja	4/8 (50,0%)	3,38 [0,26; NA]	2/10 (20,0%)	27,83 [1,12; 27,83]	4,00 [0,50; 31,98] p=0,1923	2,50 [0,60; 10,34] p=0,2060	30,00% [-12,60%; 72,60%] p=0,1675	2,77 [0,50; 15,24] p=0,2422
Nein	96/200 (48,0%)	9,36 [4,96; 28,78]	103/201 (51,2%)	3,22 [2,86; 9,04]	0,88 [0,59; 1,30] p=0,5165	0,94 [0,77; 1,14] p=0,5163	-3,20% [-13,00%; 6,50%] p=0,5157	0,79 [0,59; 1,04] p=0,0917
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,4319								
Ja	23/51 (45,1%)	7,52 [2,50; NA]	28/54 (51,9%)	2,92 [2,00; 5,98]	0,76 [0,35; 1,64] p=0,4910	0,87 [0,58; 1,29] p=0,4910	-6,80% [-25,80%; 12,30%] p=0,4878	0,65 [0,37; 1,15] p=0,1355
Nein	77/157 (49,0%)	10,58 [3,94; 29,14]	77/157 (49,0%)	5,91 [2,89; 27,83]	1,00 [0,64; 1,56] p=1,0000	1,00 [0,80; 1,25] p=1,0000	0,00% [-11,10%; 11,10%] p=1,0000	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4396
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,2961								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [0,26; NA]	2/10 (20,0%)	27,83 [1,12; 27,83]	2,67 [0,25; 28,44] p=0,4250	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4074	20,00% [-29,60%; 69,60%] p=0,4292	1,75 [0,24; 12,77] p=0,5795
Nein	98/203 (48,3%)	8,90 [4,30; 28,78]	103/201 (51,2%)	3,22 [2,86; 9,04]	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5513	0,94 [0,77; 1,15] p=0,5510	-3,00% [-12,70%; 6,80%] p=0,5506	0,79 [0,60; 1,05] p=0,1054

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3287								
Ja	21/48 (43,8%)	8,90 [2,86; NA]	26/50 (52,0%)	2,99 [1,64; 5,98]	0,72 [0,32; 1,59] p=0,4162	0,84 [0,56; 1,28] p=0,4167	-8,30% [-28,00%; 11,50%] p=0,4121	0,63 [0,35; 1,14] p=0,1267
Nein	79/160 (49,4%)	8,02 [3,94; 29,14]	79/161 (49,1%)	5,91 [2,89; 27,83]	1,01 [0,65; 1,57] p=0,9562	1,01 [0,81; 1,26] p=0,9562	0,30% [-10,60%; 11,20%] p=0,9562	0,89 [0,65; 1,22] p=0,4573
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1965								
0	55/114 (48,2%)	11,14 [5,91; NA]	65/121 (53,7%)	3,22 [2,30; 9,20]	0,80 [0,48; 1,34] p=0,4025	0,90 [0,70; 1,16] p=0,4032	-5,50% [-18,20%; 7,30%] p=0,4009	0,69 [0,48; 0,99] p=0,0462
≥ 1	45/94 (47,9%)	4,96 [3,09; NA]	40/90 (44,4%)	5,98 [2,10; NA]	1,15 [0,64; 2,05] p=0,6420	1,08 [0,79; 1,47] p=0,6416	3,40% [-11,00%; 17,80%] p=0,6408	1,07 [0,69; 1,64] p=0,7693
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5519								
Männlich	55/116 (47,4%)	10,58 [4,27; NA]	60/124 (48,4%)	5,55 [2,86; 11,27]	0,96 [0,58; 1,60] p=0,8804	0,98 [0,75; 1,28] p=0,8802	-1,00% [-13,60%; 11,70%] p=0,8801	0,76 [0,53; 1,11] p=0,1543
Weiblich	45/92 (48,9%)	7,52 [3,65; 29,14]	45/87 (51,7%)	3,22 [2,10; 27,83]	0,89 [0,50; 1,61] p=0,7077	0,95 [0,71; 1,26] p=0,7069	-2,80% [-17,50%; 11,80%] p=0,7068	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6472

Tabelle 4-214 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Rollenfunktion) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	44/208 (21,2%)	NA [NA; NA]	60/211 (28,4%)	37,06 [16,82; 37,06]	0,68 [0,43; 1,06] p=0,0886	0,75 [0,53; 1,05] p=0,0895	-7,20% [-15,50%; 1,00%] p=0,0861	0,50 [0,34; 0,75] p=0,0007
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6193								
Weiß	32/157 (20,4%)	NA [NA; NA]	45/157 (28,7%)	31,93 [12,45; 37,06]	0,64 [0,38; 1,07] p=0,0887	0,71 [0,48; 1,06] p=0,0912	-8,30% [-17,80%; 1,20%] p=0,0867	0,48 [0,30; 0,76] p=0,0016
Andere	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]	15/54 (27,8%)	NA [11,20; NA]	0,80 [0,33; 1,93] p=0,6203	0,85 [0,44; 1,63] p=0,6197	-4,20% [-20,90%; 12,40%] p=0,6176	0,63 [0,29; 1,36] p=0,2372
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2220								
Europa	25/128 (19,5%)	NA [NA; NA]	39/129 (30,2%)	31,93 [11,20; 37,06]	0,56 [0,32; 1,00] p=0,0477	0,65 [0,42; 1,00] p=0,0509	-10,70% [-21,20%; -0,20%] p=0,0455	0,48 [0,29; 0,80] p=0,0051
Nordamerika	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,46 [0,64; 18,65] p=0,1336	3,00 [0,65; 13,76] p=0,1575	12,50% [-3,40%; 28,40%] p=0,1237	1,99 [0,40; 9,92] p=0,3996
Andere	13/48 (27,1%)	NA [23,85; NA]	19/50 (38,0%)	16,82 [2,50; NA]	0,61 [0,26; 1,43] p=0,2517	0,71 [0,40; 1,28] p=0,2555	-10,90% [-29,30%; 7,50%] p=0,2452	0,43 [0,21; 0,87] p=0,0194
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,8602								
PVd	5/26 (19,2%)	NA [4,60; NA]	6/28 (21,4%)	NA [2,37; NA]	0,87 [0,23; 3,30] p=0,8427	0,90 [0,31; 2,59] p=0,8414	-2,20% [-23,70%; 19,30%] p=0,8409	0,53 [0,15; 1,92] p=0,3315
DPd	39/182 (21,4%)	NA [NA; NA]	54/183 (29,5%)	37,06 [16,82; 37,06]	0,65 [0,41; 1,05] p=0,0769	0,73 [0,51; 1,04] p=0,0791	-8,10% [-17,00%; 0,80%] p=0,0752	0,50 [0,33; 0,76] p=0,0012

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,7309								
1	11/68 (16,2%)	NA [NA; NA]	19/68 (27,9%)	31,93 [16,82; NA]	0,50 [0,22; 1,15] p=0,0993	0,58 [0,30; 1,12] p=0,1057	-11,80% [-25,60%; 2,00%] p=0,0947	0,45 [0,21; 0,94] p=0,0341
2 oder 3	33/140 (23,6%)	NA [NA; NA]	41/143 (28,7%)	37,06 [11,43; 37,06]	0,77 [0,45; 1,31] p=0,3299	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3308	-5,10% [-15,30%; 5,10%] p=0,3279	0,53 [0,34; 0,85] p=0,0078
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,8894								
I	28/136 (20,6%)	NA [NA; NA]	44/132 (33,3%)	37,06 [11,43; 37,06]	0,52 [0,30; 0,90] p=0,0188	0,62 [0,41; 0,93] p=0,0209	-12,70% [-23,30%; -2,20%] p=0,0177	0,44 [0,28; 0,72] p=0,0009
II	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	16/65 (24,6%)	31,93 [8,74; NA]	0,85 [0,37; 1,95] p=0,6975	0,88 [0,46; 1,67] p=0,6970	-2,90% [-17,70%; 11,80%] p=0,6957	0,56 [0,27; 1,17] p=0,1229
III	3/12 (25,0%)	NA [2,56; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455	NA [NA; NA] NA
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,7965								
Ja	10/44 (22,7%)	NA [9,13; NA]	9/35 (25,7%)	16,82 [2,92; NA]	0,85 [0,30; 2,39] p=0,7591	0,88 [0,40; 1,94] p=0,7574	-3,00% [-22,00%; 16,10%] p=0,7586	0,53 [0,21; 1,32] p=0,1705
Nein	34/164 (20,7%)	NA [NA; NA]	51/176 (29,0%)	37,06 [17,48; 37,06]	0,64 [0,39; 1,05] p=0,0798	0,71 [0,49; 1,04] p=0,0827	-8,20% [-17,40%; 0,90%] p=0,0768	0,49 [0,32; 0,76] p=0,0015
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,6662								
Niedrig	29/126 (23,0%)	NA [NA; NA]	39/129 (30,2%)	37,06 [11,96; 37,06]	0,69 [0,39; 1,21] p=0,1935	0,76 [0,50; 1,15] p=0,1957	-7,20% [-18,00%; 3,60%] p=0,1907	0,53 [0,33; 0,86] p=0,0108
Intermediär	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	16/52 (30,8%)	31,93 [8,74; NA]	0,47 [0,19; 1,19] p=0,1099	0,56 [0,27; 1,16] p=0,1176	-13,50% [-29,70%; 2,80%] p=0,1038	0,40 [0,18; 0,91] p=0,0290

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	6/30 (20,0%)	NA [16,62; NA]	5/30 (16,7%)	NA [9,40; NA]	1,25 [0,34; 4,64] p=0,7408	1,20 [0,41; 3,51] p=0,7392	3,30% [-16,20%; 22,90%] p=0,7384	0,52 [0,14; 1,92] p=0,3263
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3372								
IgG	15/100 (15,0%)	NA [NA; NA]	28/98 (28,6%)	37,06 [11,96; 37,06]	0,44 [0,22; 0,89] p=0,0209	0,53 [0,30; 0,92] p=0,0246	-13,60% [-24,90%; -2,20%] p=0,0192	0,39 [0,21; 0,74] p=0,0039
Nicht-IgG	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	7/36 (19,4%)	31,93 [12,45; NA]	0,80 [0,23; 2,82] p=0,7262	0,83 [0,29; 2,35] p=0,7252	-3,30% [-21,60%; 15,00%] p=0,7225	0,78 [0,24; 2,46] p=0,6664
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5457								
Hochrisiko	27/123 (22,0%)	NA [NA; NA]	32/132 (24,2%)	31,93 [31,93; NA]	0,88 [0,49; 1,58] p=0,6652	0,91 [0,58; 1,42] p=0,6650	-2,30% [-12,60%; 8,10%] p=0,6641	0,63 [0,38; 1,06] p=0,0822
Standardrisiko	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	24/70 (34,3%)	37,06 [11,20; 37,06]	0,53 [0,25; 1,13] p=0,1010	0,63 [0,36; 1,10] p=0,1062	-12,50% [-27,30%; 2,20%] p=0,0961	0,48 [0,25; 0,91] p=0,0254
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,2141								
≤30%	31/133 (23,3%)	NA [NA; NA]	35/121 (28,9%)	37,06 [11,96; 37,06]	0,75 [0,43; 1,31] p=0,3089	0,81 [0,53; 1,22] p=0,3090	-5,60% [-16,40%; 5,20%] p=0,3085	0,58 [0,36; 0,94] p=0,0282
>30% – <60%	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	15/44 (34,1%)	31,93 [2,37; NA]	0,29 [0,08; 0,97] p=0,0391	0,38 [0,14; 1,03] p=0,0575	-21,20% [-39,50%; -2,90%] p=0,0234	0,23 [0,08; 0,70] p=0,0098
≥60%	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	8/43 (18,6%)	NA [9,40; NA]	1,03 [0,35; 3,06] p=0,9586	1,02 [0,42; 2,48] p=0,9583	0,40% [-16,20%; 17,10%] p=0,9583	0,69 [0,26; 1,88] p=0,4709
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6072								
<60 ml/min/1,73 m ²	6/27 (22,2%)	NA [6,74; NA]	10/43 (23,3%)	31,93 [9,40; 37,06]	0,94 [0,30; 2,98] p=0,9207	0,96 [0,39; 2,33] p=0,9203	-1,00% [-21,20%; 19,10%] p=0,9199	0,67 [0,24; 1,84] p=0,4325

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	38/181 (21,0%)	NA [NA; NA]	50/168 (29,8%)	NA [12,45; NA]	0,63 [0,39; 1,02] p=0,0599	0,70 [0,49; 1,02] p=0,0615	-8,80% [-17,90%; 0,30%] p=0,0593	0,50 [0,33; 0,76] p=0,0013
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9238								
Normal	40/184 (21,7%)	NA [NA; NA]	52/171 (30,4%)	37,06 [11,96; 37,06]	0,64 [0,39; 1,03] p=0,0629	0,71 [0,50; 1,02] p=0,0644	-8,70% [-17,80%; 0,40%] p=0,0622	0,50 [0,33; 0,76] p=0,0011
Beeinträchtigt	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	8/40 (20,0%)	31,93 [8,67; 31,93]	0,80 [0,21; 3,01] p=0,7428	0,83 [0,28; 2,47] p=0,7426	-3,30% [-22,70%; 16,10%] p=0,7362	0,53 [0,16; 1,82] p=0,3155
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,8366								
Ja	20/103 (19,4%)	NA [NA; NA]	24/96 (25,0%)	NA [9,43; NA]	0,72 [0,37; 1,42] p=0,3442	0,78 [0,46; 1,31] p=0,3448	-5,60% [-17,10%; 6,00%] p=0,3434	0,52 [0,28; 0,94] p=0,0309
Nein	24/105 (22,9%)	NA [NA; NA]	36/115 (31,3%)	31,93 [11,96; 37,06]	0,65 [0,36; 1,19] p=0,1609	0,73 [0,47; 1,14] p=0,1647	-8,40% [-20,10%; 3,20%] p=0,1562	0,52 [0,31; 0,88] p=0,0141
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9129								
Ja	12/50 (24,0%)	NA [12,12; NA]	13/46 (28,3%)	11,43 [2,37; NA]	0,80 [0,32; 2,00] p=0,6364	0,85 [0,43; 1,67] p=0,6350	-4,30% [-21,90%; 13,30%] p=0,6350	0,50 [0,22; 1,12] p=0,0904
Nein	32/158 (20,3%)	NA [NA; NA]	47/165 (28,5%)	37,06 [31,93; 37,06]	0,64 [0,38; 1,07] p=0,0858	0,71 [0,48; 1,05] p=0,0887	-8,20% [-17,50%; 1,10%] p=0,0831	0,49 [0,31; 0,78] p=0,0023
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6483								
Ja	8/30 (26,7%)	NA [3,19; NA]	11/33 (33,3%)	9,40 [2,04; NA]	0,73 [0,25; 2,15] p=0,5678	0,80 [0,37; 1,72] p=0,5674	-6,70% [-29,20%; 15,90%] p=0,5625	0,45 [0,18; 1,16] p=0,0985

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	36/178 (20,2%)	NA [NA; NA]	49/178 (27,5%)	37,06 [17,48; 37,06]	0,67 [0,41; 1,09] p=0,1066	0,73 [0,50; 1,07] p=0,1087	-7,30% [-16,10%; 1,50%] p=0,1048	0,52 [0,33; 0,80] p=0,0028
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,7660								
Ja	43/203 (21,2%)	NA [NA; NA]	58/205 (28,3%)	37,06 [17,48; 37,06]	0,68 [0,43; 1,07] p=0,0965	0,75 [0,53; 1,05] p=0,0985	-7,10% [-15,50%; 1,20%] p=0,0948	0,52 [0,35; 0,77] p=0,0012
Nein	1/5 (20,0%)	NA [2,79; NA]	2/6 (33,3%)	6,24 [2,30; 6,24]	0,50 [0,03; 7,99] p=0,6374	0,60 [0,07; 4,83] p=0,6313	-13,30% [-64,80%; 38,20%] p=0,6118	0,37 [0,03; 4,26] p=0,4253
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9770								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [2,79; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Nein	43/200 (21,5%)	NA [NA; NA]	60/201 (29,9%)	31,93 [12,45; 37,06]	0,64 [0,41; 1,01] p=0,0560	0,72 [0,51; 1,01] p=0,0579	-8,40% [-16,90%; 0,20%] p=0,0545	0,49 [0,33; 0,72] p=0,0004
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,5825								
Ja	12/51 (23,5%)	NA [12,12; NA]	17/54 (31,5%)	9,40 [4,14; NA]	0,67 [0,28; 1,59] p=0,3647	0,75 [0,40; 1,41] p=0,3667	-8,00% [-25,00%; 9,00%] p=0,3592	0,45 [0,21; 0,95] p=0,0372
Nein	32/157 (20,4%)	NA [NA; NA]	43/157 (27,4%)	37,06 [31,93; 37,06]	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1461	0,74 [0,50; 1,11] p=0,1482	-7,00% [-16,40%; 2,40%] p=0,1441	0,53 [0,33; 0,84] p=0,0067
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9995								
Ja	0/5 (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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	44/203 (21,7%)	NA [NA; NA]	60/201 (29,9%)	31,93 [12,45; 37,06]	0,65 [0,41; 1,02] p=0,0605	0,73 [0,52; 1,02] p=0,0624	-8,20% [-16,70%; 0,30%] p=0,0592	0,50 [0,34; 0,73] p=0,0005
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,4846								
Ja	11/48 (22,9%)	NA [23,85; NA]	16/50 (32,0%)	9,40 [4,14; NA]	0,63 [0,26; 1,55] p=0,3168	0,72 [0,37; 1,38] p=0,3197	-9,10% [-26,60%; 8,50%] p=0,3108	0,42 [0,19; 0,94] p=0,0337
Nein	33/160 (20,6%)	NA [NA; NA]	44/161 (27,3%)	37,06 [31,93; 37,06]	0,69 [0,41; 1,16] p=0,1602	0,76 [0,51; 1,12] p=0,1623	-6,70% [-16,00%; 2,60%] p=0,1582	0,54 [0,34; 0,84] p=0,0070
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2896								
0	23/114 (20,2%)	NA [NA; NA]	38/121 (31,4%)	31,93 [11,43; NA]	0,55 [0,30; 1,00] p=0,0502	0,64 [0,41; 1,01] p=0,0540	-11,20% [-22,30%; -0,20%] p=0,0469	0,43 [0,25; 0,72] p=0,0014
≥1	21/94 (22,3%)	NA [NA; NA]	22/90 (24,4%)	37,06 [17,48; 37,06]	0,89 [0,45; 1,76] p=0,7367	0,91 [0,54; 1,54] p=0,7361	-2,10% [-14,30%; 10,10%] p=0,7361	0,67 [0,37; 1,23] p=0,1994
Rollenfunktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6751								
Männlich	25/116 (21,6%)	NA [NA; NA]	31/124 (25,0%)	37,06 [16,82; 37,06]	0,82 [0,45; 1,50] p=0,5288	0,86 [0,54; 1,37] p=0,5290	-3,40% [-14,10%; 7,20%] p=0,5269	0,55 [0,33; 0,94] p=0,0301
Weiblich	19/92 (20,7%)	NA [NA; NA]	29/87 (33,3%)	NA [8,67; NA]	0,52 [0,27; 1,02] p=0,0563	0,62 [0,38; 1,02] p=0,0599	-12,70% [-25,60%; 0,20%] p=0,0541	0,47 [0,27; 0,85] p=0,0118

Emotionale FunktionTabelle 4-215 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Emotionale Funktion) – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	99/208 (47,6%)	12,09 [7,59; NA]	71/211 (33,6%)	NA [6,04; NA]	1,79 [1,21; 2,65] p=0,0032	1,43 [1,12; 1,81] p=0,0040	14,20% [4,80%; 23,70%] p=0,0031	1,21 [0,89; 1,66] p=0,2199
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4052								
Weiß	73/157 (46,5%)	11,99 [7,59; NA]	55/157 (35,0%)	NA [5,95; NA]	1,61 [1,02; 2,54] p=0,0390	1,33 [1,01; 1,74] p=0,0407	11,50% [0,70%; 22,30%] p=0,0374	1,12 [0,79; 1,60] p=0,5233
Andere	26/51 (51,0%)	16,92 [3,45; NA]	16/54 (29,6%)	NA [5,68; NA]	2,47 [1,11; 5,51] p=0,0263	1,72 [1,05; 2,81] p=0,0304	21,40% [3,00%; 39,70%] p=0,0225	1,51 [0,81; 2,82] p=0,2003
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8573								
Europa	58/128 (45,3%)	16,92 [8,77; NA]	45/129 (34,9%)	NA [5,82; NA]	1,55 [0,94; 2,56] p=0,0887	1,30 [0,96; 1,76] p=0,0907	10,40% [-1,50%; 22,30%] p=0,0863	1,13 [0,76; 1,67] p=0,5422
Nordamerika	14/32 (43,8%)	17,41 [3,25; NA]	9/32 (28,1%)	NA [3,02; NA]	1,99 [0,70; 5,62] p=0,1962	1,56 [0,79; 3,07] p=0,2022	15,60% [-7,60%; 38,80%] p=0,1868	1,33 [0,57; 3,10] p=0,5016
Andere	27/48 (56,3%)	6,60 [2,86; NA]	17/50 (34,0%)	NA [2,27; NA]	2,50 [1,10; 5,65] p=0,0276	1,65 [1,04; 2,62] p=0,0319	22,30% [3,00%; 41,50%] p=0,0233	1,32 [0,72; 2,42] p=0,3768
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0015								
PVd	7/26 (26,9%)	NA [6,77; NA]	14/28 (50,0%)	1,91 [0,95; NA]	0,37 [0,12; 1,15] p=0,0851	0,54 [0,26; 1,12] p=0,0982	-23,10% [-48,20%; 2,10%] p=0,0724	0,34 [0,13; 0,91] p=0,0312

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
DPd	92/182 (50,5%)	11,50 [6,64; 22,14]	57/183 (31,1%)	NA [23,03; NA]	2,26 [1,47; 3,46] p=0,0002	1,62 [1,25; 2,10] p=0,0002	19,40% [9,50%; 29,30%] p=0,0001	1,43 [1,03; 2,00] p=0,0336
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,8346								
1	34/68 (50,0%)	12,32 [3,06; NA]	27/68 (39,7%)	NA [3,02; NA]	1,52 [0,77; 3,00] p=0,2292	1,26 [0,86; 1,84] p=0,2310	10,30% [-6,30%; 26,90%] p=0,2250	1,25 [0,75; 2,07] p=0,3871
2 oder 3	65/140 (46,4%)	11,50 [6,87; NA]	44/143 (30,8%)	NA [6,04; NA]	1,95 [1,20; 3,17] p=0,0069	1,51 [1,11; 2,04] p=0,0079	15,70% [4,50%; 26,90%] p=0,0061	1,18 [0,80; 1,73] p=0,4106
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0544								
I	70/136 (51,5%)	10,55 [6,01; 26,61]	42/132 (31,8%)	NA [23,03; NA]	2,27 [1,38; 3,74] p=0,0011	1,62 [1,20; 2,18] p=0,0016	19,70% [8,10%; 31,20%] p=0,0009	1,56 [1,06; 2,28] p=0,0239
II	24/60 (40,0%)	NA [6,34; NA]	24/65 (36,9%)	5,98 [2,07; NA]	1,14 [0,55; 2,34] p=0,7249	1,08 [0,69; 1,69] p=0,7237	3,10% [-14,00%; 20,10%] p=0,7238	0,74 [0,41; 1,33] p=0,3159
III	5/12 (41,7%)	11,50 [0,26; NA]	5/14 (35,7%)	NA [0,95; NA]	1,29 [0,26; 6,27] p=0,7604	1,17 [0,44; 3,08] p=0,7556	6,00% [-31,60%; 43,50%] p=0,7559	0,84 [0,24; 2,93] p=0,7815
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,5454								
Ja	19/44 (43,2%)	7,59 [2,76; NA]	12/35 (34,3%)	5,82 [1,68; NA]	1,46 [0,58; 3,65] p=0,4241	1,26 [0,71; 2,23] p=0,4279	8,90% [-12,60%; 30,40%] p=0,4170	0,95 [0,46; 1,99] p=0,8978
Nein	80/164 (48,8%)	12,16 [8,64; NA]	59/176 (33,5%)	NA [23,03; NA]	1,89 [1,22; 2,93] p=0,0043	1,46 [1,12; 1,89] p=0,0048	15,30% [4,90%; 25,60%] p=0,0039	1,24 [0,89; 1,74] p=0,2080
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0677								
Niedrig	70/126 (55,6%)	8,97 [5,75; 12,32]	43/129 (33,3%)	NA [23,03; NA]	2,50 [1,50; 4,15] p=0,0004	1,67 [1,25; 2,23] p=0,0005	22,20% [10,30%; 34,10%] p=0,0003	1,49 [1,02; 2,18] p=0,0403

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	20/52 (38,5%)	NA [5,03; NA]	16/52 (30,8%)	NA [5,75; NA]	1,41 [0,62; 3,17] p=0,4119	1,25 [0,73; 2,13] p=0,4122	7,70% [-10,50%; 25,90%] p=0,4081	1,05 [0,54; 2,04] p=0,8786
Hoch	9/30 (30,0%)	NA [2,69; NA]	12/30 (40,0%)	2,96 [1,38; NA]	0,64 [0,22; 1,87] p=0,4207	0,75 [0,37; 1,51] p=0,4209	-10,00% [-34,00%; 14,00%] p=0,4142	0,54 [0,22; 1,34] p=0,1816
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4695								
IgG	50/100 (50,0%)	11,50 [5,03; NA]	37/98 (37,8%)	23,03 [5,68; NA]	1,65 [0,94; 2,90] p=0,0834	1,32 [0,96; 1,83] p=0,0863	12,20% [-1,50%; 26,00%] p=0,0802	1,15 [0,75; 1,76] p=0,5345
Nicht-IgG	12/31 (38,7%)	NA [5,03; NA]	14/36 (38,9%)	NA [1,38; NA]	0,99 [0,37; 2,66] p=0,9881	0,99 [0,55; 1,82] p=0,9880	-0,20% [-23,60%; 23,20%] p=0,9880	0,94 [0,43; 2,04] p=0,8729
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6685								
Hochrisiko	57/123 (46,3%)	12,32 [6,77; NA]	43/132 (32,6%)	NA [6,04; NA]	1,79 [1,08; 2,97] p=0,0247	1,42 [1,04; 1,94] p=0,0261	13,80% [1,90%; 25,70%] p=0,0234	1,20 [0,81; 1,79] p=0,3698
Standardrisiko	37/69 (53,6%)	8,77 [3,38; 18,33]	26/70 (37,1%)	NA [3,22; NA]	1,96 [0,99; 3,85] p=0,0518	1,44 [0,99; 2,10] p=0,0553	16,50% [0,20%; 32,80%] p=0,0479	1,33 [0,81; 2,20] p=0,2635
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,1227								
≤30%	68/133 (51,1%)	10,55 [6,34; 26,61]	46/121 (38,0%)	NA [5,68; NA]	1,71 [1,03; 2,81] p=0,0362	1,34 [1,01; 1,78] p=0,0393	13,10% [1,00%; 25,20%] p=0,0340	1,17 [0,80; 1,70] p=0,4185
>30% – <60%	18/31 (58,1%)	11,89 [2,60; NA]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	4,71 [1,73; 12,84] p=0,0020	2,56 [1,37; 4,76] p=0,0031	35,30% [14,00%; 56,70%] p=0,0012	2,16 [0,99; 4,71] p=0,0522
≥60%	13/42 (31,0%)	NA [2,99; NA]	15/43 (34,9%)	5,95 [2,92; NA]	0,84 [0,34; 2,07] p=0,7015	0,89 [0,48; 1,63] p=0,7003	-3,90% [-23,90%; 16,00%] p=0,6995	0,73 [0,34; 1,54] p=0,4045

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: $p=0,0205$								
<60 ml/min/1,73 m ²	8/27 (29,6%)	NA [6,64; NA]	17/43 (39,5%)	3,02 [1,31; NA]	0,64 [0,23; 1,80] p=0,4032	0,75 [0,38; 1,49] p=0,4119	-9,90% [-32,50%; 12,70%] p=0,3901	0,49 [0,21; 1,14] p=0,0986
\geq 60 ml/min/1,73 m ²	91/181 (50,3%)	11,40 [6,60; 22,14]	54/168 (32,1%)	NA [23,03; NA]	2,13 [1,38; 3,30] p=0,0006	1,56 [1,20; 2,04] p=0,0009	18,10% [8,00%; 28,30%] p=0,0005	1,40 [1,00; 1,97] p=0,0497
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: $p=0,6581$								
Normal	88/184 (47,8%)	11,99 [7,59; NA]	56/171 (32,7%)	NA [23,03; NA]	1,88 [1,22; 2,90] p=0,0039	1,46 [1,12; 1,90] p=0,0047	15,10% [5,00%; 25,20%] p=0,0034	1,25 [0,90; 1,76] p=0,1859
Beeinträchtigt	11/24 (45,8%)	18,37 [0,36; NA]	15/40 (37,5%)	3,22 [1,97; NA]	1,41 [0,51; 3,94] p=0,5144	1,22 [0,68; 2,21] p=0,5057	8,30% [-16,60%; 33,30%] p=0,5127	1,10 [0,50; 2,43] p=0,8107
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: $p=0,3841$								
Ja	46/103 (44,7%)	12,09 [5,75; NA]	24/96 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,32; 4,43] p=0,0038	1,79 [1,19; 2,69] p=0,0053	19,70% [6,70%; 32,60%] p=0,0029	1,48 [0,90; 2,44] p=0,1220
Nein	53/105 (50,5%)	11,99 [6,77; NA]	47/115 (40,9%)	23,03 [5,68; NA]	1,48 [0,86; 2,51] p=0,1538	1,24 [0,92; 1,65] p=0,1539	9,60% [-3,50%; 22,70%] p=0,1513	1,08 [0,72; 1,60] p=0,7167
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,1932$								
Ja	18/50 (36,0%)	NA [5,03; NA]	14/46 (30,4%)	5,95 [5,82; NA]	1,29 [0,55; 3,02] p=0,5654	1,18 [0,67; 2,10] p=0,5652	5,60% [-13,20%; 24,40%] p=0,5620	0,90 [0,43; 1,88] p=0,7797
Nein	81/158 (51,3%)	11,99 [6,60; 26,61]	57/165 (34,5%)	NA [6,04; NA]	1,99 [1,27; 3,12] p=0,0024	1,48 [1,15; 1,92] p=0,0028	16,70% [6,10%; 27,40%] p=0,0021	1,30 [0,93; 1,83] p=0,1270

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2565								
Ja	11/30 (36,7%)	NA [0,43; NA]	10/33 (30,3%)	NA [1,54; NA]	1,33 [0,47; 3,81] p=0,5955	1,21 [0,60; 2,44] p=0,5931	6,40% [-16,90%; 29,70%] p=0,5925	1,14 [0,47; 2,78] p=0,7730
Nein	88/178 (49,4%)	11,99 [6,80; 26,61]	61/178 (34,3%)	NA [6,04; NA]	1,88 [1,22; 2,87] p=0,0038	1,44 [1,12; 1,86] p=0,0044	15,20% [5,00%; 25,30%] p=0,0033	1,26 [0,91; 1,75] p=0,1705
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,2905								
Ja	97/203 (47,8%)	12,09 [7,59; NA]	70/205 (34,1%)	NA [6,04; NA]	1,76 [1,18; 2,63] p=0,0051	1,40 [1,10; 1,78] p=0,0057	13,60% [4,20%; 23,10%] p=0,0047	1,18 [0,86; 1,60] p=0,3056
Nein	2/5 (40,0%)	2,20 [0,26; NA]	1/6 (16,7%)	NA [0,95; NA]	3,33 [0,20; 54,53] p=0,4094	2,40 [0,30; 19,34] p=0,4109	23,30% [-28,90%; 75,60%] p=0,3817	4,21 [0,37; 47,51] p=0,2444
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9021								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,16; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,85; NA]	1,33 [0,14; 12,37] p=0,8054	1,25 [0,22; 7,02] p=0,7999	5,00% [-33,90%; 43,90%] p=0,8012	1,52 [0,21; 10,86] p=0,6738
Nein	97/200 (48,5%)	11,99 [6,87; 26,61]	69/201 (34,3%)	NA [6,04; NA]	1,80 [1,21; 2,69] p=0,0040	1,41 [1,11; 1,79] p=0,0045	14,20% [4,60%; 23,70%] p=0,0036	1,20 [0,88; 1,63] p=0,2555
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1456								
Ja	17/51 (33,3%)	NA [6,87; NA]	16/54 (29,6%)	5,95 [3,02; NA]	1,19 [0,52; 2,71] p=0,6843	1,13 [0,64; 1,98] p=0,6830	3,70% [-14,10%; 21,50%] p=0,6829	0,84 [0,41; 1,72] p=0,6303
Nein	82/157 (52,2%)	11,40 [6,34; 18,37]	55/157 (35,0%)	NA [6,04; NA]	2,03 [1,29; 3,19] p=0,0022	1,49 [1,15; 1,93] p=0,0026	17,20% [6,40%; 28,00%] p=0,0018	1,33 [0,94; 1,88] p=0,1021

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,6628								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [0,16; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,85; NA]	1,00 [0,07; 14,64] p=1,0000	1,00 [0,12; 8,56] p=1,0000	0,00% [-42,90%; 42,90%] p=1,0000	1,01 [0,09; 11,22] p=0,9906
Nein	98/203 (48,3%)	11,99 [6,87; 26,61]	69/201 (34,3%)	NA [6,04; NA]	1,79 [1,20; 2,67] p=0,0045	1,41 [1,11; 1,78] p=0,0051	13,90% [4,40%; 23,50%] p=0,0040	1,20 [0,88; 1,64] p=0,2451
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1177								
Ja	16/48 (33,3%)	NA [6,87; NA]	15/50 (30,0%)	5,95 [3,02; NA]	1,17 [0,50; 2,73] p=0,7242	1,11 [0,62; 1,99] p=0,7230	3,30% [-15,10%; 21,80%] p=0,7228	0,77 [0,37; 1,61] p=0,4874
Nein	83/160 (51,9%)	11,40 [6,34; 18,37]	56/161 (34,8%)	NA [6,04; NA]	2,02 [1,29; 3,17] p=0,0020	1,49 [1,15; 1,93] p=0,0025	17,10% [6,40%; 27,80%] p=0,0017	1,34 [0,95; 1,89] p=0,0905
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4042								
0	53/114 (46,5%)	18,37 [7,59; NA]	43/121 (35,5%)	NA [5,82; NA]	1,58 [0,93; 2,66] p=0,0884	1,31 [0,96; 1,78] p=0,0898	11,00% [-1,60%; 23,50%] p=0,0862	1,06 [0,71; 1,58] p=0,7860
≥ 1	46/94 (48,9%)	10,58 [5,75; NA]	28/90 (31,1%)	NA [23,03; NA]	2,12 [1,16; 3,88] p=0,0140	1,57 [1,09; 2,28] p=0,0165	17,80% [3,90%; 31,70%] p=0,0120	1,46 [0,91; 2,35] p=0,1153
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2421								
Männlich	48/116 (41,4%)	NA [10,58; NA]	39/124 (31,5%)	NA [5,82; NA]	1,54 [0,91; 2,61] p=0,1106	1,32 [0,94; 1,84] p=0,1120	9,90% [-2,20%; 22,10%] p=0,1087	1,01 [0,66; 1,55] p=0,9649
Weiblich	51/92 (55,4%)	6,80 [3,94; 16,92]	32/87 (36,8%)	NA [2,96; NA]	2,14 [1,17; 3,89] p=0,0126	1,51 [1,08; 2,10] p=0,0151	18,70% [4,30%; 33,00%] p=0,0108	1,47 [0,95; 2,30] p=0,0862

Tabelle 4-216 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Emotionale Funktion) – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	70/208 (33,7%)	NA [22,67; NA]	54/211 (25,6%)	NA [28,55; NA]	1,47 [0,97; 2,23] p=0,0671	1,32 [0,97; 1,79] p=0,0739	8,20% [-0,70%; 17,00%] p=0,0700	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4570
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7449								
Weiß	53/157 (33,8%)	NA [18,63; NA]	41/157 (26,1%)	NA [28,55; NA]	1,44 [0,89; 2,34] p=0,1399	1,29 [0,92; 1,82] p=0,1417	7,60% [-2,50%; 17,70%] p=0,1378	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4803
Andere	17/51 (33,3%)	NA [12,55; NA]	13/54 (24,1%)	NA [13,57; NA]	1,58 [0,67; 3,70] p=0,2962	1,39 [0,75; 2,55] p=0,2976	9,30% [-8,00%; 26,50%] p=0,2926	0,98 [0,47; 2,03] p=0,9511
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3725								
Europa	36/128 (28,1%)	NA [27,70; NA]	34/129 (26,4%)	NA [16,95; NA]	1,09 [0,63; 1,89] p=0,7506	1,07 [0,71; 1,59] p=0,7503	1,80% [-9,10%; 12,70%] p=0,7501	0,73 [0,46; 1,18] p=0,1996
Nordamerika	10/32 (31,3%)	NA [8,77; NA]	4/32 (12,5%)	NA [28,55; NA]	3,18 [0,88; 11,52] p=0,0719	2,50 [0,87; 7,15] p=0,0875	18,80% [-1,00%; 38,50%] p=0,0625	1,65 [0,51; 5,27] p=0,4014
Andere	24/48 (50,0%)	16,95 [9,10; NA]	16/50 (32,0%)	NA [8,35; NA]	2,13 [0,94; 4,83] p=0,0714	1,56 [0,95; 2,56] p=0,0762	18,00% [-1,20%; 37,20%] p=0,0656	1,02 [0,54; 1,93] p=0,9438
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0006								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	11/28 (39,3%)	8,94 [2,56; 23,06]	0,13 [0,03; 0,66] p=0,0072	0,20 [0,05; 0,80] p=0,0233	-31,60% [-52,40%; -10,80%] p=0,0029	0,09 [0,02; 0,45] p=0,0033
DPd	68/182 (37,4%)	29,63 [17,35; NA]	43/183 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,23; 3,06] p=0,0040	1,59 [1,15; 2,19] p=0,0048	13,90% [4,50%; 23,20%] p=0,0036	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5329

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,2892								
1	25/68 (36,8%)	29,01 [13,80; NA]	19/68 (27,9%)	NA [16,95; NA]	1,50 [0,73; 3,09] p=0,2732	1,32 [0,80; 2,15] p=0,2751	8,80% [-6,80%; 24,50%] p=0,2693	1,16 [0,64; 2,10] p=0,6335
2 oder 3	45/140 (32,1%)	NA [18,63; NA]	35/143 (24,5%)	NA [16,72; NA]	1,46 [0,87; 2,46] p=0,1528	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1546	7,70% [-2,80%; 18,10%] p=0,1510	0,77 [0,49; 1,20] p=0,2404
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0201								
I	50/136 (36,8%)	29,63 [17,18; NA]	31/132 (23,5%)	NA [28,55; NA]	1,89 [1,11; 3,23] p=0,0182	1,56 [1,07; 2,29] p=0,0204	13,30% [2,40%; 24,10%] p=0,0166	1,25 [0,80; 1,97] p=0,3216
II	16/60 (26,7%)	NA [23,16; NA]	18/65 (27,7%)	16,95 [5,62; NA]	0,95 [0,43; 2,09] p=0,8980	0,96 [0,54; 1,71] p=0,8976	-1,00% [-16,60%; 14,60%] p=0,8975	0,46 [0,23; 0,92] p=0,0284
III	4/12 (33,3%)	17,05 [9,07; NA]	5/14 (35,7%)	8,35 [2,14; NA]	0,90 [0,18; 4,56] p=0,9007	0,93 [0,32; 2,71] p=0,8990	-2,40% [-39,00%; 34,20%] p=0,8986	0,39 [0,10; 1,49] p=0,1675
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2980								
Ja	12/44 (27,3%)	NA [9,56; NA]	9/35 (25,7%)	23,06 [5,62; NA]	1,08 [0,40; 2,97] p=0,8770	1,06 [0,51; 2,23] p=0,8764	1,60% [-18,00%; 21,10%] p=0,8759	0,55 [0,23; 1,35] p=0,1923
Nein	58/164 (35,4%)	NA [22,67; NA]	45/176 (25,6%)	NA [28,55; NA]	1,59 [1,00; 2,54] p=0,0498	1,38 [1,00; 1,92] p=0,0512	9,80% [0,00%; 19,50%] p=0,0489	0,95 [0,64; 1,41] p=0,8031
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0654								
Niedrig	48/126 (38,1%)	29,01 [16,95; NA]	32/129 (24,8%)	NA [28,55; NA]	1,86 [1,09; 3,19] p=0,0225	1,54 [1,06; 2,23] p=0,0245	13,30% [2,00%; 24,60%] p=0,0210	1,12 [0,72; 1,76] p=0,6176
Intermediär	16/52 (30,8%)	NA [18,63; NA]	13/52 (25,0%)	NA [8,74; NA]	1,33 [0,56; 3,15] p=0,5139	1,23 [0,66; 2,29] p=0,5134	5,80% [-11,40%; 23,00%] p=0,5109	0,83 [0,40; 1,72] p=0,6098

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	6/30 (20,0%)	NA [11,14; NA]	9/30 (30,0%)	8,94 [2,37; NA]	0,58 [0,18; 1,91] p=0,3751	0,67 [0,27; 1,64] p=0,3775	-10,00% [-31,80%; 11,80%] p=0,3679	0,24 [0,08; 0,75] p=0,0143
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5236								
IgG	36/100 (36,0%)	29,63 [17,35; NA]	29/98 (29,6%)	NA [13,57; NA]	1,34 [0,74; 2,43] p=0,3382	1,22 [0,81; 1,82] p=0,3391	6,40% [-6,60%; 19,50%] p=0,3356	0,80 [0,49; 1,31] p=0,3757
Nicht-IgG	7/31 (22,6%)	NA [12,55; NA]	11/36 (30,6%)	NA [6,44; NA]	0,66 [0,22; 1,99] p=0,4661	0,74 [0,33; 1,67] p=0,4681	-8,00% [-29,00%; 13,10%] p=0,4577	0,56 [0,22; 1,46] p=0,2368
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9422								
Hochrisiko	41/123 (33,3%)	NA [17,35; NA]	31/132 (23,5%)	NA [16,95; NA]	1,63 [0,94; 2,82] p=0,0814	1,42 [0,95; 2,11] p=0,0835	9,80% [-1,20%; 20,90%] p=0,0802	0,94 [0,59; 1,50] p=0,7836
Standardrisiko	25/69 (36,2%)	29,01 [14,69; NA]	21/70 (30,0%)	NA [13,57; NA]	1,33 [0,65; 2,69] p=0,4366	1,21 [0,75; 1,94] p=0,4365	6,20% [-9,40%; 21,80%] p=0,4341	0,90 [0,50; 1,61] p=0,7203
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,2142								
≤30%	46/133 (34,6%)	NA [17,84; NA]	36/121 (29,8%)	NA [16,72; NA]	1,25 [0,74; 2,12] p=0,4114	1,16 [0,81; 1,67] p=0,4123	4,80% [-6,60%; 16,30%] p=0,4090	0,81 [0,52; 1,26] p=0,3474
>30% – <60%	13/31 (41,9%)	18,63 [10,38; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	3,82 [1,30; 11,22] p=0,0127	2,64 [1,19; 5,84] p=0,0170	26,00% [5,60%; 46,50%] p=0,0127	1,79 [0,71; 4,51] p=0,2141
≥60%	11/42 (26,2%)	NA [11,14; NA]	11/43 (25,6%)	NA [6,44; NA]	1,03 [0,39; 2,73] p=0,9492	1,02 [0,50; 2,10] p=0,9489	0,60% [-18,00%; 19,20%] p=0,9489	0,60 [0,26; 1,40] p=0,2377
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5074								
<60 ml/min/1,73 m ²	7/27 (25,9%)	NA [11,76; NA]	10/43 (23,3%)	NA [2,99; NA]	1,16 [0,38; 3,52] p=0,8012	1,11 [0,48; 2,58] p=0,7992	2,70% [-18,10%; 23,50%] p=0,8014	0,68 [0,26; 1,80] p=0,4416

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	63/181 (34,8%)	NA [18,63; NA]	44/168 (26,2%)	NA [23,06; NA]	1,50 [0,95; 2,38] p=0,0815	1,33 [0,96; 1,83] p=0,0842	8,60% [-1,00%; 18,20%] p=0,0789	0,93 [0,63; 1,36] p=0,6931
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2945								
Normal	62/184 (33,7%)	NA [22,67; NA]	41/171 (24,0%)	NA [28,55; NA]	1,61 [1,01; 2,57] p=0,0441	1,41 [1,00; 1,97] p=0,0466	9,70% [0,40%; 19,10%] p=0,0418	0,98 [0,66; 1,46] p=0,9246
Beeinträchtigt	8/24 (33,3%)	NA [6,41; NA]	13/40 (32,5%)	12,16 [2,99; NA]	1,04 [0,35; 3,05] p=0,9456	1,03 [0,50; 2,11] p=0,9451	0,80% [-23,00%; 24,60%] p=0,9453	0,63 [0,26; 1,54] p=0,3134
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,6595								
Ja	32/103 (31,1%)	NA [17,05; NA]	17/96 (17,7%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,07; 4,09] p=0,0292	1,75 [1,04; 2,95] p=0,0335	13,40% [1,60%; 25,10%] p=0,0259	1,01 [0,56; 1,84] p=0,9621
Nein	38/105 (36,2%)	29,63 [17,35; NA]	37/115 (32,2%)	NA [13,57; NA]	1,20 [0,68; 2,09] p=0,5311	1,13 [0,78; 1,62] p=0,5302	4,00% [-8,50%; 16,60%] p=0,5303	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4926
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0039								
Ja	10/50 (20,0%)	NA [17,35; NA]	12/46 (26,1%)	23,06 [2,76; 23,06]	0,71 [0,27; 1,84] p=0,4807	0,77 [0,37; 1,60] p=0,4801	-6,10% [-22,90%; 10,80%] p=0,4789	0,31 [0,13; 0,75] p=0,0097
Nein	60/158 (38,0%)	29,63 [17,31; NA]	42/165 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,11; 2,88] p=0,0157	1,49 [1,07; 2,07] p=0,0170	12,50% [2,40%; 22,60%] p=0,0148	1,11 [0,74; 1,64] p=0,6182
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0389								
Ja	8/30 (26,7%)	NA [9,27; NA]	8/33 (24,2%)	NA [2,56; NA]	1,14 [0,36; 3,54] p=0,8266	1,10 [0,47; 2,56] p=0,8253	2,40% [-19,10%; 24,00%] p=0,8255	0,43 [0,15; 1,23] p=0,1165

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	62/178 (34,8%)	NA [18,63; NA]	46/178 (25,8%)	NA [28,55; NA]	1,53 [0,97; 2,42] p=0,0655	1,35 [0,98; 1,86] p=0,0674	9,00% [-0,50%; 18,50%] p=0,0638	0,99 [0,67; 1,45] p=0,9446
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9823								
Ja	68/203 (33,5%)	NA [23,16; NA]	54/205 (26,3%)	NA [23,06; NA]	1,41 [0,92; 2,16] p=0,1149	1,27 [0,94; 1,72] p=0,1163	7,20% [-1,70%; 16,00%] p=0,1134	0,86 [0,60; 1,23] p=0,4161
Nein	2/5 (40,0%)	9,27 [8,90; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,6874								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [9,27; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,54; NA]	1,33 [0,14; 12,37] p=0,8054	1,25 [0,22; 7,02] p=0,7999	5,00% [-33,90%; 43,90%] p=0,8012	0,73 [0,10; 5,24] p=0,7511
Nein	68/200 (34,0%)	NA [22,67; NA]	52/201 (25,9%)	NA [23,06; NA]	1,48 [0,96; 2,27] p=0,0759	1,31 [0,97; 1,78] p=0,0775	8,10% [-0,80%; 17,10%] p=0,0744	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5705
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,0124								
Ja	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	12/54 (22,2%)	23,06 [8,94; NA]	0,75 [0,29; 1,97] p=0,5599	0,79 [0,37; 1,72] p=0,5598	-4,60% [-19,80%; 10,70%] p=0,5564	0,38 [0,15; 0,94] p=0,0352
Nein	61/157 (38,9%)	29,01 [17,18; NA]	42/157 (26,8%)	NA [28,55; NA]	1,74 [1,08; 2,80] p=0,0226	1,45 [1,05; 2,01] p=0,0243	12,10% [1,80%; 22,40%] p=0,0213	1,10 [0,74; 1,63] p=0,6333
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,5131								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [17,35; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,54; NA]	1,00 [0,07; 14,64] p=1,0000	1,00 [0,12; 8,56] p=1,0000	0,00% [-42,90%; 42,90%] p=1,0000	0,47 [0,04; 5,57] p=0,5517

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	69/203 (34,0%)	NA [22,67; NA]	52/201 (25,9%)	NA [23,06; NA]	1,48 [0,96; 2,27] p=0,0752	1,31 [0,97; 1,78] p=0,0770	8,10% [-0,80%; 17,00%] p=0,0736	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5766
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,0053								
Ja	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0%)	23,06 [8,94; NA]	0,63 [0,23; 1,72] p=0,3703	0,69 [0,31; 1,55] p=0,3729	-7,30% [-23,20%; 8,50%] p=0,3646	0,33 [0,13; 0,85] p=0,0211
Nein	62/160 (38,8%)	29,01 [17,18; NA]	42/161 (26,1%)	NA [28,55; NA]	1,79 [1,12; 2,88] p=0,0155	1,49 [1,07; 2,06] p=0,0170	12,70% [2,50%; 22,80%] p=0,0145	1,12 [0,76; 1,65] p=0,5791
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7202								
0	40/114 (35,1%)	29,63 [18,63; NA]	33/121 (27,3%)	NA [16,72; NA]	1,44 [0,83; 2,51] p=0,1967	1,29 [0,88; 1,89] p=0,1977	7,80% [-4,00%; 19,60%] p=0,1950	0,83 [0,53; 1,32] p=0,4393
≥ 1	30/94 (31,9%)	NA [16,10; NA]	21/90 (23,3%)	NA [28,55; NA]	1,54 [0,80; 2,96] p=0,1948	1,37 [0,85; 2,20] p=0,1980	8,60% [-4,30%; 21,40%] p=0,1906	0,99 [0,57; 1,74] p=0,9864
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8952								
Männlich	37/116 (31,9%)	NA [18,63; NA]	28/124 (22,6%)	NA [16,95; NA]	1,61 [0,90; 2,85] p=0,1053	1,41 [0,93; 2,15] p=0,1075	9,30% [-1,90%; 20,50%] p=0,1039	0,85 [0,52; 1,40] p=0,5297
Weiblich	33/92 (35,9%)	29,01 [12,35; NA]	26/87 (29,9%)	NA [9,27; NA]	1,31 [0,70; 2,46] p=0,3959	1,20 [0,79; 1,83] p=0,3968	6,00% [-7,70%; 19,70%] p=0,3930	0,93 [0,55; 1,55] p=0,7695

Tabelle 4-217 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Emotionale Funktion) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	78/208 (37,5%)	NA [18,23; NA]	68/211 (32,2%)	32,20 [27,83; NA]	1,26 [0,84; 1,89] p=0,2561	1,17 [0,90; 1,51] p=0,2563	5,30% [-3,80%; 14,50%] p=0,2551	1,07 [0,77; 1,48] p=0,6935
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4476								
Weiß	63/157 (40,1%)	NA [6,67; NA]	51/157 (32,5%)	NA [18,69; NA]	1,39 [0,88; 2,21] p=0,1597	1,24 [0,92; 1,66] p=0,1611	7,60% [-3,00%; 18,20%] p=0,1577	1,12 [0,77; 1,62] p=0,5565
Andere	15/51 (29,4%)	NA [22,57; NA]	17/54 (31,5%)	34,00 [8,41; NA]	0,91 [0,40; 2,08] p=0,8187	0,93 [0,52; 1,67] p=0,8180	-2,10% [-19,70%; 15,50%] p=0,8177	0,81 [0,40; 1,63] p=0,5480
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2248								
Europa	41/128 (32,0%)	NA [16,82; NA]	44/129 (34,1%)	34,00 [11,43; NA]	0,91 [0,54; 1,53] p=0,7239	0,94 [0,66; 1,33] p=0,7235	-2,10% [-13,60%; 9,40%] p=0,7233	0,84 [0,55; 1,29] p=0,4173
Nordamerika	16/32 (50,0%)	8,44 [2,27; NA]	9/32 (28,1%)	11,86 [7,03; NA]	2,56 [0,91; 7,20] p=0,0752	1,78 [0,93; 3,42] p=0,0843	21,90% [-1,40%; 45,20%] p=0,0657	1,67 [0,73; 3,77] p=0,2222
Andere	21/48 (43,8%)	33,38 [3,19; NA]	15/50 (30,0%)	32,20 [27,83; NA]	1,81 [0,79; 4,17] p=0,1602	1,46 [0,86; 2,48] p=0,1639	13,80% [-5,20%; 32,70%] p=0,1545	1,32 [0,68; 2,56] p=0,4149
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,4389								
PVd	7/26 (26,9%)	NA [2,76; NA]	9/28 (32,1%)	6,50 [2,89; NA]	0,78 [0,24; 2,52] p=0,6775	0,84 [0,36; 1,92] p=0,6760	-5,20% [-29,50%; 19,10%] p=0,6736	0,71 [0,26; 1,91] p=0,4933
DPd	71/182 (39,0%)	NA [16,82; NA]	59/183 (32,2%)	32,20 [27,83; NA]	1,34 [0,88; 2,07] p=0,1774	1,21 [0,92; 1,60] p=0,1785	6,80% [-3,00%; 16,60%] p=0,1758	1,09 [0,77; 1,54] p=0,6371

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,7025								
1	26/68 (38,2%)	NA [5,62; NA]	22/68 (32,4%)	NA [8,67; NA]	1,29 [0,64; 2,62] p=0,4745	1,18 [0,75; 1,87] p=0,4743	5,90% [-10,20%; 21,90%] p=0,4721	1,21 [0,68; 2,13] p=0,5199
2 oder 3	52/140 (37,1%)	33,38 [16,82; NA]	46/143 (32,2%)	29,37 [11,43; NA]	1,25 [0,76; 2,04] p=0,3800	1,16 [0,84; 1,59] p=0,3800	5,00% [-6,10%; 16,10%] p=0,3787	0,96 [0,64; 1,43] p=0,8440
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,7602								
I	55/136 (40,4%)	NA [8,44; NA]	51/132 (38,6%)	29,37 [11,43; NA]	1,08 [0,66; 1,76] p=0,7630	1,05 [0,78; 1,41] p=0,7627	1,80% [-9,90%; 13,50%] p=0,7625	0,97 [0,66; 1,42] p=0,8816
II	19/60 (31,7%)	33,38 [5,72; NA]	13/65 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,82; 4,19] p=0,1370	1,58 [0,86; 2,92] p=0,1411	11,70% [-3,60%; 26,90%] p=0,1342	1,38 [0,67; 2,82] p=0,3821
III	4/12 (33,3%)	NA [2,07; NA]	4/14 (28,6%)	8,54 [1,28; NA]	1,25 [0,24; 6,63] p=0,7970	1,17 [0,37; 3,69] p=0,7930	4,80% [-30,90%; 40,40%] p=0,7935	0,89 [0,22; 3,56] p=0,8650
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,5525								
Ja	12/44 (27,3%)	33,38 [4,86; NA]	10/35 (28,6%)	29,37 [3,25; 29,37]	0,94 [0,35; 2,52] p=0,8989	0,95 [0,47; 1,95] p=0,8981	-1,30% [-21,20%; 18,60%] p=0,8984	0,77 [0,32; 1,83] p=0,5474
Nein	66/164 (40,2%)	NA [8,44; NA]	58/176 (33,0%)	34,00 [18,69; NA]	1,37 [0,88; 2,13] p=0,1635	1,22 [0,92; 1,62] p=0,1640	7,30% [-2,90%; 17,50%] p=0,1623	1,09 [0,76; 1,55] p=0,6472
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3128								
Niedrig	50/126 (39,7%)	33,38 [11,24; NA]	46/129 (35,7%)	32,20 [11,43; NA]	1,19 [0,71; 1,97] p=0,5081	1,11 [0,81; 1,53] p=0,5077	4,00% [-7,90%; 15,90%] p=0,5070	1,02 [0,69; 1,53] p=0,9075
Intermediär	17/52 (32,7%)	NA [6,67; NA]	17/52 (32,7%)	27,83 [3,38; NA]	1,00 [0,44; 2,27] p=1,0000	1,00 [0,58; 1,74] p=1,0000	0,00% [-18,00%; 18,00%] p=1,0000	0,83 [0,42; 1,64] p=0,5918

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	11/30 (36,7%)	5,62 [2,56; NA]	5/30 (16,7%)	NA [5,72; NA]	2,90 [0,86; 9,74] p=0,0824	2,20 [0,87; 5,57] p=0,0959	20,00% [-1,80%; 41,80%] p=0,0721	2,08 [0,72; 5,99] p=0,1758
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2096								
IgG	43/100 (43,0%)	33,38 [3,84; NA]	30/98 (30,6%)	NA [8,67; NA]	1,71 [0,95; 3,07] p=0,0716	1,41 [0,97; 2,04] p=0,0748	12,40% [-0,90%; 25,70%] p=0,0683	1,43 [0,90; 2,29] p=0,1325
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	6/36 (16,7%)	NA [18,69; NA]	0,54 [0,12; 2,35] p=0,4064	0,58 [0,16; 2,13] p=0,4125	-7,00% [-23,00%; 9,00%] p=0,3924	0,57 [0,14; 2,28] p=0,4229
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4162								
Hochrisiko	43/123 (35,0%)	NA [11,24; NA]	41/132 (31,1%)	32,20 [11,86; NA]	1,19 [0,71; 2,01] p=0,5089	1,13 [0,79; 1,60] p=0,5082	3,90% [-7,60%; 15,40%] p=0,5081	0,99 [0,65; 1,52] p=0,9693
Standardrisiko	29/69 (42,0%)	28,58 [4,27; NA]	22/70 (31,4%)	34,00 [11,43; NA]	1,58 [0,79; 3,17] p=0,1964	1,34 [0,86; 2,08] p=0,1988	10,60% [-5,30%; 26,50%] p=0,1923	1,32 [0,76; 2,30] p=0,3265
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,0596								
≤30%	54/133 (40,6%)	33,38 [8,44; NA]	38/121 (31,4%)	34,00 [32,20; NA]	1,49 [0,89; 2,50] p=0,1285	1,29 [0,93; 1,81] p=0,1318	9,20% [-2,60%; 20,90%] p=0,1250	1,25 [0,82; 1,90] p=0,2930
>30% – <60%	6/31 (19,4%)	NA [22,57; NA]	16/44 (36,4%)	27,83 [3,38; NA]	0,42 [0,14; 1,24] p=0,1135	0,53 [0,23; 1,21] p=0,1308	-17,00% [-36,90%; 2,90%] p=0,0937	0,34 [0,13; 0,89] p=0,0278
≥60%	17/42 (40,5%)	6,34 [2,56; NA]	12/43 (27,9%)	NA [5,72; NA]	1,76 [0,71; 4,35] p=0,2244	1,45 [0,79; 2,65] p=0,2279	12,60% [-7,40%; 32,60%] p=0,2181	1,32 [0,63; 2,77] p=0,4641
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8643								
<60 ml/min/1,73 m ²	12/27 (44,4%)	28,58 [2,46; NA]	14/43 (32,6%)	8,54 [3,25; NA]	1,66 [0,61; 4,47] p=0,3199	1,36 [0,75; 2,49] p=0,3113	11,90% [-11,50%; 35,30%] p=0,3194	1,06 [0,48; 2,31] p=0,8863

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	66/181 (36,5%)	NA [18,23; NA]	54/168 (32,1%)	32,20 [27,83; NA]	1,21 [0,78; 1,89] p=0,3965	1,13 [0,85; 1,52] p=0,3971	4,30% [-5,60%; 14,30%] p=0,3947	1,05 [0,73; 1,51] p=0,7801
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2498								
Normal	69/184 (37,5%)	NA [16,82; NA]	60/171 (35,1%)	32,20 [11,43; NA]	1,11 [0,72; 1,71] p=0,6373	1,07 [0,81; 1,41] p=0,6372	2,40% [-7,60%; 12,40%] p=0,6365	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8241
Beeinträchtigt	9/24 (37,5%)	28,58 [2,56; NA]	8/40 (20,0%)	NA [29,37; NA]	2,40 [0,77; 7,45] p=0,1279	1,88 [0,84; 4,20] p=0,1267	17,50% [-5,50%; 40,50%] p=0,1358	1,84 [0,70; 4,81] p=0,2153
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,3593								
Ja	41/103 (39,8%)	28,58 [4,27; NA]	28/96 (29,2%)	32,20 [8,54; NA]	1,61 [0,89; 2,90] p=0,1160	1,36 [0,92; 2,02] p=0,1199	10,60% [-2,50%; 23,80%] p=0,1119	1,21 [0,75; 1,97] p=0,4303
Nein	37/105 (35,2%)	NA [18,23; NA]	40/115 (34,8%)	34,00 [18,69; NA]	1,02 [0,59; 1,78] p=0,9437	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9436	0,50% [-12,20%; 13,10%] p=0,9436	0,91 [0,58; 1,42] p=0,6762
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8632								
Ja	16/50 (32,0%)	33,38 [3,84; NA]	12/46 (26,1%)	NA [2,99; NA]	1,33 [0,55; 3,24] p=0,5264	1,23 [0,65; 2,31] p=0,5266	5,90% [-12,20%; 24,00%] p=0,5223	0,93 [0,43; 2,01] p=0,8588
Nein	62/158 (39,2%)	NA [16,82; NA]	56/165 (33,9%)	32,20 [27,83; NA]	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3234	1,16 [0,87; 1,54] p=0,3233	5,30% [-5,20%; 15,80%] p=0,3222	1,05 [0,73; 1,52] p=0,7716
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8710								
Ja	9/30 (30,0%)	33,38 [2,76; 33,38]	7/33 (21,2%)	NA [5,72; NA]	1,59 [0,51; 4,99] p=0,4272	1,41 [0,60; 3,33] p=0,4269	8,80% [-12,70%; 30,30%] p=0,4237	1,04 [0,38; 2,88] p=0,9414

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	69/178 (38,8%)	NA [11,24; NA]	61/178 (34,3%)	32,20 [18,69; NA]	1,21 [0,79; 1,87] p=0,3792	1,13 [0,86; 1,49] p=0,3793	4,50% [-5,50%; 14,50%] p=0,3780	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8463
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,3065								
Ja	77/203 (37,9%)	NA [16,82; NA]	65/205 (31,7%)	32,20 [27,83; NA]	1,32 [0,88; 1,98] p=0,1875	1,20 [0,92; 1,56] p=0,1884	6,20% [-3,00%; 15,50%] p=0,1861	1,07 [0,77; 1,49] p=0,6880
Nein	1/5 (20,0%)	NA [4,27; NA]	3/6 (50,0%)	6,50 [0,89; 6,50]	0,25 [0,02; 3,77] p=0,3261	0,40 [0,06; 2,75] p=0,3514	-30,00% [-83,20%; 23,20%] p=0,2690	0,23 [0,02; 2,36] p=0,2141
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,7060								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,26; NA]	3/10 (30,0%)	27,83 [1,41; 27,83]	0,78 [0,10; 6,32] p=0,8191	0,83 [0,18; 3,84] p=0,8152	-5,00% [-46,30%; 36,30%] p=0,8125	0,77 [0,13; 4,59] p=0,7693
Nein	76/200 (38,0%)	NA [16,82; NA]	65/201 (32,3%)	34,00 [18,69; NA]	1,28 [0,85; 1,93] p=0,2357	1,18 [0,90; 1,53] p=0,2364	5,70% [-3,70%; 15,00%] p=0,2343	1,05 [0,75; 1,47] p=0,7647
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9627								
Ja	16/51 (31,4%)	33,38 [3,84; NA]	13/54 (24,1%)	NA [5,72; NA]	1,44 [0,61; 3,41] p=0,4054	1,30 [0,70; 2,43] p=0,4054	7,30% [-9,80%; 24,40%] p=0,4027	1,06 [0,51; 2,23] p=0,8761
Nein	62/157 (39,5%)	NA [11,24; NA]	55/157 (35,0%)	32,20 [18,69; NA]	1,21 [0,77; 1,91] p=0,4147	1,13 [0,84; 1,50] p=0,4147	4,50% [-6,20%; 15,10%] p=0,4134	1,04 [0,72; 1,49] p=0,8417
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,5933								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [0,26; NA]	3/10 (30,0%)	27,83 [1,41; 27,83]	0,58 [0,04; 7,66] p=0,6900	0,67 [0,09; 4,89] p=0,6900	-10,00% [-55,10%; 35,10%] p=0,6640	0,53 [0,05; 5,15] p=0,5803

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	77/203 (37,9%)	NA [16,82; NA]	65/201 (32,3%)	34,00 [18,69; NA]	1,28 [0,85; 1,93] p=0,2397	1,17 [0,90; 1,53] p=0,2405	5,60% [-3,70%; 14,90%] p=0,2382	1,05 [0,76; 1,47] p=0,7652
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,7578								
Ja	15/48 (31,3%)	33,38 [3,84; NA]	11/50 (22,0%)	NA [5,72; NA]	1,61 [0,65; 3,99] p=0,3023	1,42 [0,73; 2,77] p=0,3043	9,30% [-8,20%; 26,70%] p=0,2982	1,18 [0,54; 2,58] p=0,6872
Nein	63/160 (39,4%)	NA [11,24; NA]	57/161 (35,4%)	32,20 [18,69; NA]	1,19 [0,75; 1,86] p=0,4629	1,11 [0,84; 1,48] p=0,4627	4,00% [-6,60%; 14,50%] p=0,4618	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9186
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2660								
0	48/114 (42,1%)	NA [5,62; NA]	38/121 (31,4%)	NA [27,83; NA]	1,59 [0,93; 2,71] p=0,0895	1,34 [0,95; 1,88] p=0,0911	10,70% [-1,60%; 23,00%] p=0,0874	1,24 [0,81; 1,90] p=0,3168
≥ 1	30/94 (31,9%)	NA [22,57; NA]	30/90 (33,3%)	32,20 [7,03; NA]	0,94 [0,51; 1,74] p=0,8379	0,96 [0,63; 1,45] p=0,8374	-1,40% [-15,00%; 12,10%] p=0,8375	0,81 [0,49; 1,35] p=0,4210
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8546								
Männlich	44/116 (37,9%)	NA [10,25; NA]	38/124 (30,6%)	32,20 [18,69; NA]	1,38 [0,81; 2,36] p=0,2353	1,24 [0,87; 1,76] p=0,2357	7,30% [-4,70%; 19,30%] p=0,2337	1,02 [0,66; 1,58] p=0,9312
Weiblich	34/92 (37,0%)	NA [5,62; NA]	30/87 (34,5%)	29,37 [8,67; NA]	1,11 [0,60; 2,05] p=0,7307	1,07 [0,72; 1,59] p=0,7303	2,50% [-11,60%; 16,50%] p=0,7298	1,08 [0,66; 1,76] p=0,7663

Tabelle 4-218 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Emotionale Funktion) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung, Studie CARTITUDE-4*

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	22/208 (10,6%)	NA [NA; NA]	28/211 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,42; 1,39] p=0,3813	0,79 [0,47; 1,33] p=0,3808	-2,80% [-9,00%; 3,40%] p=0,3791	0,57 [0,32; 1,00] p=0,0499
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1908								
Weiß	20/157 (12,7%)	NA [NA; NA]	21/157 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,49; 1,82] p=0,8672	0,95 [0,54; 1,69] p=0,8670	-0,60% [-8,10%; 6,80%] p=0,8670	0,66 [0,36; 1,23] p=0,1922
Andere	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	7/54 (13,0%)	NA [29,34; NA]	0,27 [0,05; 1,39] p=0,0997	0,30 [0,07; 1,39] p=0,1242	-9,00% [-19,50%; 1,40%] p=0,0891	0,21 [0,04; 1,03] p=0,0546
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6313								
Europa	13/128 (10,2%)	NA [NA; NA]	17/129 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,35; 1,60] p=0,4515	0,77 [0,39; 1,52] p=0,4524	-3,00% [-10,90%; 4,80%] p=0,4499	0,56 [0,27; 1,17] p=0,1237
Nordamerika	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	4/32 (12,5%)	NA [12,22; NA]	0,47 [0,08; 2,75] p=0,3948	0,50 [0,10; 2,54] p=0,4032	-6,30% [-20,40%; 7,90%] p=0,3883	0,24 [0,04; 1,32] p=0,1005
Andere	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,34; 3,25] p=0,9346	1,04 [0,40; 2,75] p=0,9343	0,60% [-13,30%; 14,40%] p=0,9343	0,79 [0,28; 2,27] p=0,6672
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,8717								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [10,05; NA]	2/28 (7,1%)	NA [8,74; NA]	1,08 [0,14; 8,31] p=0,9392	1,08 [0,16; 7,10] p=0,9386	0,50% [-13,40%; 14,50%] p=0,9387	0,41 [0,06; 3,05] p=0,3831
DPd	20/182 (11,0%)	NA [NA; NA]	26/183 (14,2%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,40; 1,39] p=0,3549	0,77 [0,45; 1,33] p=0,3561	-3,20% [-10,00%; 3,60%] p=0,3535	0,56 [0,31; 1,00] p=0,0521

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,4639								
1	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	13/68 (19,1%)	NA [29,34; NA]	0,48 [0,18; 1,30] p=0,1478	0,54 [0,23; 1,27] p=0,1560	-8,80% [-20,60%; 3,00%] p=0,1432	0,45 [0,18; 1,14] p=0,0921
2 oder 3	15/140 (10,7%)	NA [NA; NA]	15/143 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,48; 2,18] p=0,9511	1,02 [0,52; 2,01] p=0,9510	0,20% [-6,90%; 7,40%] p=0,9510	0,64 [0,31; 1,32] p=0,2276
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9369								
I	16/136 (11,8%)	NA [NA; NA]	22/132 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,33; 1,33] p=0,2510	0,71 [0,39; 1,28] p=0,2535	-4,90% [-13,30%; 3,40%] p=0,2499	0,53 [0,28; 1,02] p=0,0576
II	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	5/65 (7,7%)	NA [29,34; NA]	1,09 [0,30; 3,97] p=0,8954	1,08 [0,33; 3,56] p=0,8950	0,60% [-8,90%; 10,20%] p=0,8951	0,63 [0,18; 2,20] p=0,4666
III	1/12 (8,3%)	NA [3,19; NA]	1/14 (7,1%)	NA [12,22; NA]	1,18 [0,07; 21,18] p=0,9113	1,17 [0,08; 16,72] p=0,9096	1,20% [-19,50%; 21,80%] p=0,9100	0,55 [0,03; 8,78] p=0,6707
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,8291								
Ja	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	5/35 (14,3%)	NA [8,51; NA]	0,95 [0,26; 3,41] p=0,9344	0,95 [0,32; 2,87] p=0,9340	-0,60% [-16,10%; 14,80%] p=0,9341	0,61 [0,18; 2,07] p=0,4279
Nein	16/164 (9,8%)	NA [NA; NA]	23/176 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,36; 1,42] p=0,3390	0,75 [0,41; 1,36] p=0,3409	-3,30% [-10,10%; 3,40%] p=0,3354	0,52 [0,27; 0,98] p=0,0429
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,4009								
Niedrig	14/126 (11,1%)	NA [NA; NA]	21/129 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,31; 1,33] p=0,2314	0,68 [0,36; 1,28] p=0,2348	-5,20% [-13,60%; 3,20%] p=0,2283	0,49 [0,25; 0,97] p=0,0410

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [29,34; NA]	0,58 [0,13; 2,54] p=0,4639	0,60 [0,15; 2,38] p=0,4677	-3,80% [-14,10%; 6,40%] p=0,4606	0,35 [0,08; 1,50] p=0,1582
Hoch	5/30 (16,7%)	NA [10,05; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,50; 15,73] p=0,2316	2,50 [0,53; 11,89] p=0,2496	10,00% [-6,00%; 26,00%] p=0,2219	1,79 [0,34; 9,43] p=0,4937
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6366								
IgG	11/100 (11,0%)	NA [NA; NA]	13/98 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,34; 1,90] p=0,6262	0,83 [0,39; 1,76] p=0,6260	-2,30% [-11,40%; 6,80%] p=0,6254	0,65 [0,29; 1,45] p=0,2899
Nicht-IgG	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,15; 8,85] p=0,8782	1,16 [0,17; 7,77] p=0,8774	0,90% [-10,50%; 12,30%] p=0,8779	0,93 [0,13; 6,67] p=0,9416
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zyto genetisches Risiko, Interaktion: p=0,5479								
Hochrisiko	13/123 (10,6%)	NA [NA; NA]	14/132 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,45; 2,21] p=0,9924	1,00 [0,49; 2,04] p=0,9924	0,00% [-7,60%; 7,50%] p=0,9924	0,64 [0,30; 1,37] p=0,2498
Standardrisiko	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,20; 1,48] p=0,2315	0,59 [0,25; 1,41] p=0,2377	-7,00% [-18,30%; 4,30%] p=0,2267	0,47 [0,18; 1,19] p=0,1088
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4362								
$\leq 30\%$	15/133 (11,3%)	NA [NA; NA]	15/121 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,42; 1,93] p=0,7831	0,91 [0,47; 1,78] p=0,7827	-1,10% [-9,10%; 6,80%] p=0,7830	0,67 [0,33; 1,38] p=0,2821
$>30\% - <60\%$	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9%)	NA [9,63; NA]	0,36 [0,07; 1,89] p=0,2176	0,41 [0,09; 1,82] p=0,2391	-9,50% [-23,30%; 4,40%] p=0,1805	0,22 [0,04; 1,05] p=0,0582
$\geq 60\%$	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	4/43 (9,3%)	29,34 [29,34; NA]	1,32 [0,33; 5,29] p=0,6983	1,28 [0,37; 4,44] p=0,6976	2,60% [-10,50%; 15,70%] p=0,6967	1,04 [0,28; 3,88] p=0,9542

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5309								
<60 ml/min/1,73 m ²	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [9,63; NA]	0,49 [0,09; 2,64] p=0,4055	0,53 [0,12; 2,44] p=0,4161	-6,50% [-20,90%; 7,80%] p=0,3700	0,33 [0,07; 1,65] p=0,1773
\geq 60 ml/min/1,73 m ²	20/181 (11,0%)	NA [NA; NA]	22/168 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,43; 1,57] p=0,5579	0,84 [0,48; 1,49] p=0,5578	-2,00% [-8,90%; 4,80%] p=0,5582	0,61 [0,33; 1,13] p=0,1173
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3497								
Normal	19/184 (10,3%)	NA [NA; NA]	25/171 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,36; 1,27] p=0,2206	0,71 [0,40; 1,24] p=0,2228	-4,30% [-11,20%; 2,60%] p=0,2214	0,50 [0,28; 0,92] p=0,0251
Beeinträchtigt	3/24 (12,5%)	NA [28,12; NA]	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,33; 9,53] p=0,5098	1,67 [0,36; 7,61] p=0,5096	5,00% [-10,50%; 20,50%] p=0,5285	1,10 [0,22; 5,51] p=0,9057
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5774								
Ja	9/103 (8,7%)	NA [NA; NA]	11/96 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,29; 1,87] p=0,5247	0,76 [0,33; 1,76] p=0,5251	-2,70% [-11,10%; 5,70%] p=0,5249	0,46 [0,19; 1,13] p=0,0904
Nein	13/105 (12,4%)	NA [NA; NA]	17/115 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,38; 1,77] p=0,6049	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6050	-2,40% [-11,40%; 6,60%] p=0,6027	0,65 [0,31; 1,34] p=0,2426
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3460								
Ja	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	3/46 (6,5%)	NA [8,74; NA]	1,96 [0,46; 8,32] p=0,3601	1,84 [0,49; 6,93] p=0,3677	5,50% [-6,00%; 17,00%] p=0,3501	0,80 [0,20; 3,24] p=0,7504
Nein	16/158 (10,1%)	NA [NA; NA]	25/165 (15,2%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,32; 1,23] p=0,1757	0,67 [0,37; 1,20] p=0,1795	-5,00% [-12,20%; 2,20%] p=0,1722	0,49 [0,26; 0,93] p=0,0279

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3256								
Ja	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	2/33 (6,1%)	NA [6,24; NA]	2,38 [0,40; 14,08] p=0,3299	2,20 [0,43; 11,16] p=0,3412	7,30% [-7,40%; 21,90%] p=0,3301	1,02 [0,18; 5,71] p=0,9779
Nein	18/178 (10,1%)	NA [NA; NA]	26/178 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,35; 1,25] p=0,1983	0,69 [0,39; 1,22] p=0,2012	-4,50% [-11,30%; 2,30%] p=0,1966	0,51 [0,28; 0,93] p=0,0270
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9844								
Ja	22/203 (10,8%)	NA [NA; NA]	26/205 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,46; 1,53] p=0,5634	0,85 [0,50; 1,46] p=0,5635	-1,80% [-8,10%; 4,40%] p=0,5626	0,61 [0,34; 1,07] p=0,0864
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	7,49 [6,24; 8,74]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833	NA [NA; NA] p=0,9987
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9840								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,33; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9977
Nein	22/200 (11,0%)	NA [NA; NA]	26/201 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,45; 1,52] p=0,5510	0,85 [0,50; 1,45] p=0,5512	-1,90% [-8,30%; 4,40%] p=0,5503	0,60 [0,34; 1,06] p=0,0804
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1073								
Ja	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	3,47 [0,67; 18,04] p=0,1215	3,18 [0,67; 15,02] p=0,1449	8,10% [-2,10%; 18,20%] p=0,1205	1,53 [0,30; 7,70] p=0,6075
Nein	16/157 (10,2%)	NA [NA; NA]	26/157 (16,6%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,29; 1,11] p=0,0979	0,61 [0,34; 1,10] p=0,1021	-6,40% [-13,90%; 1,10%] p=0,0959	0,46 [0,24; 0,85] p=0,0143

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9864								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,33; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9978
Nein	22/203 (10,8%)	NA [NA; NA]	26/201 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,45; 1,50] p=0,5152	0,84 [0,49; 1,43] p=0,5154	-2,10% [-8,40%; 4,20%] p=0,5146	0,59 [0,34; 1,05] p=0,0741
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,0573								
Ja	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	7,00 [0,81; 60,50] p=0,0447	6,25 [0,78; 50,01] p=0,0841	10,50% [0,40%; 20,60%] p=0,0422	3,27 [0,39; 27,50] p=0,2757
Nein	16/160 (10,0%)	NA [NA; NA]	27/161 (16,8%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,28; 1,07] p=0,0754	0,60 [0,33; 1,06] p=0,0798	-6,80% [-14,20%; 0,60%] p=0,0733	0,44 [0,24; 0,82] p=0,0095
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4851								
0	14/114 (12,3%)	NA [NA; NA]	16/121 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,43; 1,98] p=0,8291	0,93 [0,47; 1,81] p=0,8288	-0,90% [-9,50%; 7,60%] p=0,8285	0,67 [0,33; 1,37] p=0,2727
≥ 1	8/94 (8,5%)	NA [NA; NA]	12/90 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,23; 1,56] p=0,2947	0,64 [0,27; 1,49] p=0,2986	-4,80% [-13,80%; 4,20%] p=0,2940	0,43 [0,17; 1,06] p=0,0658
Emotionale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7669								
Männlich	13/116 (11,2%)	NA [NA; NA]	17/124 (13,7%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,37; 1,72] p=0,5588	0,82 [0,42; 1,61] p=0,5591	-2,50% [-10,80%; 5,80%] p=0,5565	0,52 [0,25; 1,07] p=0,0752
Weiblich	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,29; 1,91] p=0,5448	0,77 [0,34; 1,78] p=0,5450	-2,90% [-12,10%; 6,40%] p=0,5445	0,63 [0,26; 1,52] p=0,3043

Kognitive FunktionTabelle 4-219 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Kognitive Funktion) – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	82/208 (39,4%)	34,07 [23,29; NA]	61/211 (28,9%)	37,06 [NA; NA]	1,61 [1,07; 2,44] p=0,0225	1,36 [1,04; 1,79] p=0,0231	10,60% [1,60%; 19,60%] p=0,0210	1,22 [0,87; 1,71] p=0,2562
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2552								
Weiß	58/157 (36,9%)	NA [23,29; NA]	48/157 (30,6%)	37,06 [NA; NA]	1,33 [0,83; 2,13] p=0,2335	1,21 [0,89; 1,65] p=0,2345	6,40% [-4,10%; 16,80%] p=0,2316	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5386
Andere	24/51 (47,1%)	26,61 [3,38; NA]	13/54 (24,1%)	NA [NA; NA]	2,80 [1,22; 6,44] p=0,0142	1,96 [1,12; 3,41] p=0,0181	23,00% [5,20%; 40,80%] p=0,0115	1,73 [0,88; 3,40] p=0,1146
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7940								
Europa	40/128 (31,3%)	NA [28,52; NA]	31/129 (24,0%)	37,06 [NA; NA]	1,44 [0,83; 2,49] p=0,1965	1,30 [0,87; 1,94] p=0,1983	7,20% [-3,70%; 18,10%] p=0,1943	1,25 [0,78; 2,00] p=0,3612
Nordamerika	14/32 (43,8%)	NA [3,25; NA]	11/32 (34,4%)	NA [2,20; NA]	1,49 [0,54; 4,08] p=0,4457	1,27 [0,69; 2,36] p=0,4453	9,40% [-14,40%; 33,20%] p=0,4400	1,04 [0,47; 2,30] p=0,9307
Andere	28/48 (58,3%)	4,14 [2,76; NA]	19/50 (38,0%)	11,40 [5,58; NA]	2,28 [1,02; 5,13] p=0,0451	1,53 [1,00; 2,35] p=0,0493	20,30% [1,00%; 39,70%] p=0,0397	1,34 [0,75; 2,41] p=0,3254
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,6552								
PVd	9/26 (34,6%)	34,07 [3,25; 34,07]	8/28 (28,6%)	NA [1,91; NA]	1,32 [0,42; 4,18] p=0,6360	1,21 [0,55; 2,67] p=0,6335	6,00% [-18,70%; 30,80%] p=0,6327	1,07 [0,39; 2,88] p=0,8992

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
DPd	73/182 (40,1%)	NA [22,70; NA]	53/183 (29,0%)	37,06 [NA; NA]	1,64 [1,06; 2,54] p=0,0253	1,39 [1,04; 1,85] p=0,0267	11,10% [1,50%; 20,80%] p=0,0241	1,28 [0,90; 1,83] p=0,1708
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,8434								
1	27/68 (39,7%)	NA [11,76; NA]	22/68 (32,4%)	NA [12,03; NA]	1,38 [0,68; 2,78] p=0,3736	1,23 [0,78; 1,93] p=0,3740	7,40% [-8,70%; 23,40%] p=0,3704	1,22 [0,69; 2,14] p=0,4974
2 oder 3	55/140 (39,3%)	34,07 [22,14; NA]	39/143 (27,3%)	37,06 [NA; NA]	1,73 [1,05; 2,85] p=0,0322	1,44 [1,03; 2,02] p=0,0342	12,00% [1,10%; 22,90%] p=0,0307	1,29 [0,85; 1,95] p=0,2294
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,8472								
I	52/136 (38,2%)	NA [23,29; NA]	40/132 (30,3%)	37,06 [NA; NA]	1,42 [0,86; 2,37] p=0,1723	1,26 [0,90; 1,76] p=0,1744	7,90% [-3,40%; 19,30%] p=0,1697	1,24 [0,82; 1,88] p=0,3058
II	28/60 (46,7%)	22,14 [3,98; NA]	19/65 (29,2%)	NA [5,82; NA]	2,12 [1,01; 4,43] p=0,0452	1,60 [1,00; 2,54] p=0,0486	17,40% [0,70%; 34,20%] p=0,0417	1,26 [0,69; 2,27] p=0,4524
III	2/12 (16,7%)	NA [0,16; NA]	2/14 (14,3%)	NA [0,99; NA]	1,20 [0,14; 10,12] p=0,8693	1,17 [0,19; 7,07] p=0,8668	2,40% [-25,60%; 30,30%] p=0,8673	1,13 [0,16; 8,00] p=0,9057
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,3952								
Ja	21/44 (47,7%)	3,81 [2,43; NA]	10/35 (28,6%)	NA [2,10; NA]	2,28 [0,89; 5,86] p=0,0852	1,67 [0,91; 3,07] p=0,0983	19,20% [-1,90%; 40,20%] p=0,0741	1,69 [0,79; 3,60] p=0,1773
Nein	61/164 (37,2%)	NA [28,52; NA]	51/176 (29,0%)	37,06 [NA; NA]	1,45 [0,92; 2,29] p=0,1077	1,28 [0,95; 1,74] p=0,1087	8,20% [-1,80%; 18,20%] p=0,1066	1,14 [0,78; 1,66] p=0,4987
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,7775								
Niedrig	51/126 (40,5%)	NA [16,76; NA]	38/129 (29,5%)	37,06 [NA; NA]	1,63 [0,97; 2,74] p=0,0655	1,37 [0,98; 1,93] p=0,0676	11,00% [-0,60%; 22,70%] p=0,0634	1,27 [0,83; 1,93] p=0,2733

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	23/52 (44,2%)	34,07 [2,76; NA]	16/52 (30,8%)	NA [5,82; NA]	1,78 [0,80; 3,99] p=0,1582	1,44 [0,86; 2,39] p=0,1625	13,50% [-5,00%; 31,90%] p=0,1522	1,44 [0,76; 2,73] p=0,2641
Hoch	8/30 (26,7%)	NA [22,14; NA]	7/30 (23,3%)	NA [9,33; NA]	1,20 [0,37; 3,85] p=0,7675	1,14 [0,47; 2,75] p=0,7659	3,30% [-18,60%; 25,20%] p=0,7654	0,72 [0,24; 2,21] p=0,5719
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2163								
IgG	46/100 (46,0%)	24,18 [8,51; NA]	28/98 (28,6%)	37,06 [NA; NA]	2,13 [1,18; 3,84] p=0,0115	1,61 [1,10; 2,35] p=0,0136	17,40% [4,20%; 30,70%] p=0,0099	1,73 [1,07; 2,79] p=0,0241
Nicht-IgG	8/31 (25,8%)	34,07 [6,60; NA]	10/36 (27,8%)	NA [5,58; NA]	0,90 [0,30; 2,68] p=0,8570	0,93 [0,42; 2,06] p=0,8562	-2,00% [-23,20%; 19,30%] p=0,8557	0,91 [0,36; 2,32] p=0,8429
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6062								
Hochrisiko	49/123 (39,8%)	NA [16,76; NA]	37/132 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,01; 2,87] p=0,0467	1,42 [1,00; 2,02] p=0,0484	11,80% [0,30%; 23,40%] p=0,0452	1,28 [0,83; 1,97] p=0,2639
Standardrisiko	29/69 (42,0%)	34,07 [4,11; NA]	20/70 (28,6%)	37,06 [16,49; 37,06]	1,81 [0,90; 3,67] p=0,0980	1,47 [0,93; 2,34] p=0,1020	13,50% [-2,30%; 29,20%] p=0,0937	1,55 [0,88; 2,75] p=0,1318
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,9704								
≤30%	61/133 (45,9%)	28,52 [11,63; NA]	42/121 (34,7%)	37,06 [12,03; 37,06]	1,59 [0,96; 2,64] p=0,0711	1,32 [0,97; 1,79] p=0,0746	11,20% [-0,80%; 23,10%] p=0,0682	1,25 [0,84; 1,85] p=0,2719
>30% – <60%	10/31 (32,3%)	NA [2,76; NA]	11/44 (25,0%)	NA [5,85; NA]	1,43 [0,52; 3,95] p=0,4935	1,29 [0,63; 2,66] p=0,4893	7,30% [-13,60%; 28,10%] p=0,4949	1,15 [0,48; 2,72] p=0,7524
≥60%	11/42 (26,2%)	NA [8,51; NA]	8/43 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,55; 4,35] p=0,4041	1,41 [0,63; 3,15] p=0,4052	7,60% [-10,10%; 25,30%] p=0,4000	1,29 [0,52; 3,22] p=0,5834

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5129								
<60 ml/min/1,73 m ²	10/27 (37,0%)	34,07 [6,44; NA]	13/43 (30,2%)	37,06 [5,85; 37,06]	1,36 [0,49; 3,75] p=0,5580	1,23 [0,63; 2,39] p=0,5522	6,80% [-16,00%; 29,60%] p=0,5587	0,97 [0,42; 2,25] p=0,9484
\geq 60 ml/min/1,73 m ²	72/181 (39,8%)	NA [22,70; NA]	48/168 (28,6%)	NA [NA; NA]	1,65 [1,05; 2,58] p=0,0279	1,39 [1,03; 1,88] p=0,0300	11,20% [1,30%; 21,10%] p=0,0261	1,33 [0,92; 1,92] p=0,1296
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4120								
Normal	75/184 (40,8%)	34,07 [22,14; NA]	50/171 (29,2%)	37,06 [NA; NA]	1,67 [1,07; 2,59] p=0,0233	1,39 [1,04; 1,86] p=0,0253	11,50% [1,70%; 21,40%] p=0,0218	1,31 [0,92; 1,88] p=0,1389
Beeinträchtigt	7/24 (29,2%)	NA [2,40; NA]	11/40 (27,5%)	NA [3,06; NA]	1,09 [0,35; 3,33] p=0,8867	1,06 [0,48; 2,36] p=0,8855	1,70% [-21,20%; 24,50%] p=0,8863	0,95 [0,36; 2,48] p=0,9193
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,7583								
Ja	41/103 (39,8%)	NA [11,63; NA]	25/96 (26,0%)	NA [16,49; NA]	1,88 [1,03; 3,43] p=0,0398	1,53 [1,01; 2,31] p=0,0437	13,80% [0,90%; 26,70%] p=0,0365	1,37 [0,83; 2,26] p=0,2217
Nein	41/105 (39,0%)	34,07 [23,29; NA]	36/115 (31,3%)	37,06 [NA; NA]	1,41 [0,81; 2,45] p=0,2301	1,25 [0,87; 1,79] p=0,2303	7,70% [-4,90%; 20,30%] p=0,2286	1,16 [0,74; 1,83] p=0,5113
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1694								
Ja	21/50 (42,0%)	34,07 [1,91; 34,07]	9/46 (19,6%)	NA [16,49; NA]	2,98 [1,19; 7,47] p=0,0184	2,15 [1,10; 4,20] p=0,0255	22,40% [4,60%; 40,30%] p=0,0138	2,17 [0,98; 4,79] p=0,0560
Nein	61/158 (38,6%)	NA [23,69; NA]	52/165 (31,5%)	37,06 [NA; NA]	1,37 [0,86; 2,16] p=0,1822	1,23 [0,91; 1,65] p=0,1830	7,10% [-3,30%; 17,50%] p=0,1808	1,09 [0,75; 1,59] p=0,6346

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1887								
Ja	14/30 (46,7%)	9,13 [0,26; NA]	6/33 (18,2%)	NA [16,49; NA]	3,94 [1,26; 12,30] p=0,0161	2,57 [1,13; 5,82] p=0,0240	28,50% [6,30%; 50,70%] p=0,0118	2,57 [0,98; 6,74] p=0,0549
Nein	68/178 (38,2%)	34,07 [23,69; NA]	55/178 (30,9%)	37,06 [NA; NA]	1,38 [0,89; 2,14] p=0,1479	1,24 [0,93; 1,65] p=0,1493	7,30% [-2,50%; 17,20%] p=0,1462	1,14 [0,79; 1,62] p=0,4887
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9808								
Ja	82/203 (40,4%)	34,07 [22,70; NA]	59/205 (28,8%)	37,06 [NA; NA]	1,68 [1,11; 2,53] p=0,0138	1,40 [1,07; 1,84] p=0,0148	11,60% [2,40%; 20,80%] p=0,0130	1,29 [0,92; 1,81] p=0,1386
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833	NA [NA; NA] p=0,9978
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,8387								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,16; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,41; NA]	1,33 [0,14; 12,37] p=0,8054	1,25 [0,22; 7,02] p=0,7999	5,00% [-33,90%; 43,90%] p=0,8012	1,23 [0,17; 8,80] p=0,8342
Nein	80/200 (40,0%)	34,07 [22,70; NA]	59/201 (29,4%)	37,06 [NA; NA]	1,60 [1,06; 2,43] p=0,0253	1,36 [1,04; 1,79] p=0,0266	10,60% [1,40%; 19,90%] p=0,0242	1,26 [0,90; 1,77] p=0,1832
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,6021								
Ja	20/51 (39,2%)	34,07 [2,53; NA]	13/54 (24,1%)	NA [16,49; NA]	2,04 [0,88; 4,71] p=0,0964	1,63 [0,91; 2,92] p=0,1015	15,10% [-2,50%; 32,70%] p=0,0917	1,64 [0,80; 3,33] p=0,1752
Nein	62/157 (39,5%)	NA [22,70; NA]	48/157 (30,6%)	37,06 [NA; NA]	1,48 [0,93; 2,36] p=0,0982	1,29 [0,95; 1,75] p=0,1001	8,90% [-1,60%; 19,40%] p=0,0962	1,17 [0,80; 1,72] p=0,4069

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: $p=0,8114$								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [0,16; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,41; NA]	2,67 [0,25; 28,44] p=0,4250	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4074	20,00% [-29,60%; 69,60%] p=0,4292	1,92 [0,27; 13,65] p=0,5160
Nein	80/203 (39,4%)	34,07 [23,29; NA]	59/201 (29,4%)	37,06 [NA; NA]	1,56 [1,03; 2,37] p=0,0336	1,34 [1,02; 1,77] p=0,0351	10,10% [0,80%; 19,30%] p=0,0324	1,24 [0,89; 1,74] p=0,2095
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: $p=0,3343$								
Ja	20/48 (41,7%)	34,07 [1,91; NA]	11/50 (22,0%)	NA [16,49; NA]	2,53 [1,05; 6,12] p=0,0373	1,89 [1,02; 3,52] p=0,0435	19,70% [1,60%; 37,70%] p=0,0329	1,90 [0,90; 4,00] p=0,0943
Nein	62/160 (38,8%)	NA [23,29; NA]	50/161 (31,1%)	37,06 [NA; NA]	1,40 [0,89; 2,23] p=0,1488	1,25 [0,92; 1,69] p=0,1502	7,70% [-2,70%; 18,10%] p=0,1469	1,13 [0,78; 1,65] p=0,5178
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: $p=0,9456$								
0	44/114 (38,6%)	NA [23,69; NA]	32/121 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,01; 3,04] p=0,0471	1,46 [1,00; 2,13] p=0,0492	12,20% [0,20%; 24,10%] p=0,0454	1,31 [0,83; 2,08] p=0,2430
≥ 1	38/94 (40,4%)	34,07 [4,11; NA]	29/90 (32,2%)	37,06 [6,44; 37,06]	1,43 [0,78; 2,61] p=0,2490	1,25 [0,85; 1,85] p=0,2511	8,20% [-5,60%; 22,00%] p=0,2455	1,24 [0,76; 2,02] p=0,3808
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: $p=0,0512$								
Männlich	38/116 (32,8%)	NA [NA; NA]	36/124 (29,0%)	37,06 [NA; NA]	1,19 [0,69; 2,06] p=0,5330	1,13 [0,77; 1,65] p=0,5324	3,70% [-8,00%; 15,40%] p=0,5323	0,95 [0,60; 1,50] p=0,8136
Weiblich	44/92 (47,8%)	22,70 [3,58; NA]	25/87 (28,7%)	NA [16,49; NA]	2,27 [1,22; 4,22] p=0,0089	1,66 [1,12; 2,47] p=0,0112	19,10% [5,10%; 33,00%] p=0,0073	1,76 [1,07; 2,88] p=0,0246

Tabelle 4-220 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Kognitive Funktion) – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	45/208 (21,6%)	NA [NA; NA]	28/211 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,08; 3,06] p=0,0233	1,64 [1,06; 2,52] p=0,0253	8,40% [1,20%; 15,60%] p=0,0223	1,23 [0,76; 1,98] p=0,3967
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7630								
Weiß	31/157 (19,7%)	NA [NA; NA]	20/157 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,91; 3,11] p=0,0929	1,55 [0,92; 2,60] p=0,0965	7,00% [-1,10%; 15,10%] p=0,0909	1,24 [0,71; 2,18] p=0,4512
Andere	14/51 (27,5%)	NA [11,40; NA]	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,82; 5,74] p=0,1135	1,85 [0,85; 4,04] p=0,1211	12,60% [-2,80%; 28,10%] p=0,1097	1,41 [0,59; 3,38] p=0,4371
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9185								
Europa	22/128 (17,2%)	NA [NA; NA]	14/129 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,83; 3,50] p=0,1442	1,58 [0,85; 2,96] p=0,1486	6,30% [-2,10%; 14,80%] p=0,1421	1,37 [0,70; 2,68] p=0,3614
Nordamerika	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,41; 6,38] p=0,4945	1,50 [0,47; 4,82] p=0,4957	6,30% [-11,50%; 24,00%] p=0,4895	0,96 [0,27; 3,41] p=0,9470
Andere	17/48 (35,4%)	NA [6,67; NA]	10/50 (20,0%)	NA [16,92; NA]	2,19 [0,88; 5,46] p=0,0893	1,77 [0,90; 3,47] p=0,0962	15,40% [-2,10%; 32,90%] p=0,0841	1,28 [0,59; 2,81] p=0,5314
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,3464								
PVd	5/26 (19,2%)	NA [6,87; NA]	5/28 (17,9%)	NA [3,94; NA]	1,09 [0,28; 4,33] p=0,8976	1,08 [0,35; 3,30] p=0,8967	1,40% [-19,40%; 22,10%] p=0,8968	0,81 [0,23; 2,85] p=0,7464
DPd	40/182 (22,0%)	NA [NA; NA]	23/183 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,96 [1,12; 3,43] p=0,0175	1,75 [1,09; 2,80] p=0,0198	9,40% [1,70%; 17,10%] p=0,0166	1,40 [0,84; 2,34] p=0,1976

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,4513								
1	13/68 (19,1%)	NA [NA; NA]	11/68 (16,2%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,51; 2,97] p=0,6540	1,18 [0,57; 2,45] p=0,6534	2,90% [-9,90%; 15,70%] p=0,6526	1,00 [0,45; 2,23] p=0,9918
2 oder 3	32/140 (22,9%)	NA [NA; NA]	17/143 (11,9%)	NA [NA; NA]	2,20 [1,16; 4,17] p=0,0149	1,92 [1,12; 3,30] p=0,0177	11,00% [2,20%; 19,70%] p=0,0140	1,47 [0,82; 2,66] p=0,1975
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,5680								
I	33/136 (24,3%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,14; 4,12] p=0,0170	1,88 [1,10; 3,21] p=0,0200	11,40% [2,20%; 20,60%] p=0,0152	1,67 [0,93; 3,00] p=0,0852
II	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	9/65 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,60; 4,01] p=0,3598	1,44 [0,66; 3,18] p=0,3615	6,20% [-7,00%; 19,30%] p=0,3590	0,88 [0,37; 2,11] p=0,7755
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/14 (14,3%)	NA [1,91; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-14,30% [-32,60%; 4,00%] p=0,1266	NA [NA; NA] p=0,9977
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,4793								
Ja	14/44 (31,8%)	9,13 [3,88; NA]	5/35 (14,3%)	NA [3,94; NA]	2,80 [0,90; 8,75] p=0,0719	2,23 [0,89; 5,59] p=0,0879	17,50% [-0,50%; 35,50%] p=0,0562	1,65 [0,59; 4,58] p=0,3411
Nein	31/164 (18,9%)	NA [NA; NA]	23/176 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,86; 2,79] p=0,1420	1,45 [0,88; 2,37] p=0,1444	5,80% [-2,00%; 13,60%] p=0,1422	1,13 [0,66; 1,94] p=0,6564
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,5944								
Niedrig	31/126 (24,6%)	NA [NA; NA]	18/129 (14,0%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,06; 3,83] p=0,0313	1,76 [1,04; 2,98] p=0,0347	10,60% [1,00%; 20,30%] p=0,0298	1,48 [0,83; 2,65] p=0,1841
Intermediär	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,61; 4,87] p=0,3022	1,57 [0,66; 3,74] p=0,3064	7,70% [-6,80%; 22,20%] p=0,2973	1,22 [0,47; 3,16] p=0,6771

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	3/30 (10,0%)	NA [17,35; NA]	3/30 (10,0%)	NA [6,31; NA]	1,00 [0,18; 5,40] p=1,0000	1,00 [0,22; 4,56] p=1,0000	0,00% [-15,20%; 15,20%] p=1,0000	0,48 [0,09; 2,50] p=0,3814
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1631								
IgG	26/100 (26,0%)	NA [NA; NA]	11/98 (11,2%)	NA [NA; NA]	2,78 [1,29; 6,00] p=0,0078	2,32 [1,21; 4,43] p=0,0110	14,80% [4,10%; 25,40%] p=0,0064	2,05 [1,01; 4,15] p=0,0464
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [23,72; NA]	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,14; 3,04] p=0,5988	0,70 [0,18; 2,68] p=0,5995	-4,20% [-19,60%; 11,10%] p=0,5910	0,64 [0,15; 2,68] p=0,5377
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zyto genetisches Risiko, Interaktion: p=0,2644								
Hochrisiko	24/123 (19,5%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,83; 3,23] p=0,1504	1,51 [0,86; 2,68] p=0,1536	6,60% [-2,40%; 15,70%] p=0,1503	1,13 [0,61; 2,12] p=0,6920
Standardrisiko	19/69 (27,5%)	NA [NA; NA]	9/70 (12,9%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,07; 6,19] p=0,0316	2,14 [1,04; 4,40] p=0,0382	14,70% [1,50%; 27,80%] p=0,0285	1,99 [0,90; 4,39] p=0,0904
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,8137								
≤30%	34/133 (25,6%)	NA [NA; NA]	20/121 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,94; 3,22] p=0,0794	1,55 [0,94; 2,54] p=0,0838	9,00% [-0,90%; 19,00%] p=0,0748	1,30 [0,75; 2,26] p=0,3517
>30% – <60%	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,44; 5,25] p=0,5088	1,42 [0,51; 3,99] p=0,5068	5,70% [-11,50%; 22,90%] p=0,5149	0,95 [0,31; 2,97] p=0,9359
≥60%	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]	2,77 [0,51; 15,15] p=0,2266	2,56 [0,53; 12,47] p=0,2448	7,30% [-4,40%; 18,90%] p=0,2220	1,72 [0,33; 8,93] p=0,5200
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3059								
<60 ml/min/1,73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,27; 4,21] p=0,9207	1,06 [0,33; 3,42] p=0,9201	0,90% [-16,10%; 17,80%] p=0,9206	0,68 [0,19; 2,43] p=0,5544

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	41/181 (22,7%)	NA [NA; NA]	22/168 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,10; 3,43] p=0,0206	1,73 [1,08; 2,78] p=0,0233	9,60% [1,60%; 17,50%] p=0,0185	1,43 [0,85; 2,40] p=0,1771
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7433								
Normal	40/184 (21,7%)	NA [NA; NA]	23/171 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,02; 3,13] p=0,0414	1,62 [1,01; 2,58] p=0,0447	8,30% [0,40%; 16,10%] p=0,0386	1,34 [0,80; 2,25] p=0,2586
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [23,72; NA]	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,47; 7,17] p=0,3778	1,67 [0,54; 5,17] p=0,3763	8,30% [-10,90%; 27,50%] p=0,3952	1,06 [0,30; 3,72] p=0,9255
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5077								
Ja	19/103 (18,4%)	NA [NA; NA]	12/96 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,72; 3,47] p=0,2489	1,48 [0,76; 2,88] p=0,2529	5,90% [-4,00%; 15,90%] p=0,2435	1,09 [0,53; 2,25] p=0,8202
Nein	26/105 (24,8%)	NA [NA; NA]	16/115 (13,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,02; 4,06] p=0,0413	1,78 [1,01; 3,13] p=0,0451	10,80% [0,40%; 21,20%] p=0,0409	1,48 [0,80; 2,77] p=0,2153
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9266								
Ja	10/50 (20,0%)	NA [23,72; NA]	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,64; 6,53] p=0,2208	1,84 [0,68; 4,98] p=0,2302	9,10% [-5,10%; 23,40%] p=0,2100	1,19 [0,40; 3,55] p=0,7601
Nein	35/158 (22,2%)	NA [NA; NA]	23/165 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,98; 3,13] p=0,0549	1,59 [0,98; 2,56] p=0,0579	8,20% [-0,10%; 16,60%] p=0,0541	1,30 [0,77; 2,20] p=0,3297
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8848								
Ja	5/30 (16,7%)	NA [23,72; NA]	3/33 (9,1%)	NA [3,94; NA]	2,00 [0,43; 9,21] p=0,3709	1,83 [0,48; 7,02] p=0,3765	7,60% [-9,00%; 24,10%] p=0,3697	1,12 [0,26; 4,89] p=0,8799

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	40/178 (22,5%)	NA [NA; NA]	25/178 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,77 [1,02; 3,08] p=0,0399	1,60 [1,02; 2,52] p=0,0427	8,40% [0,40%; 16,40%] p=0,0384	1,31 [0,80; 2,16] p=0,2879
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9857								
Ja	45/203 (22,2%)	NA [NA; NA]	27/205 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,11; 3,17] p=0,0173	1,68 [1,09; 2,60] p=0,0192	9,00% [1,60%; 16,40%] p=0,0165	1,34 [0,83; 2,16] p=0,2335
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [2,92; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-46,50%; 13,20%] p=0,2733	NA [NA; NA] p=0,9990
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,8373								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [17,35; NA]	1/10 (10,0%)	NA [8,74; NA]	1,29 [0,07; 24,38] p=0,8705	1,25 [0,09; 17,02] p=0,8670	2,50% [-27,00%; 32,00%] p=0,8681	0,87 [0,05; 13,95] p=0,9192
Nein	44/200 (22,0%)	NA [NA; NA]	27/201 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,07; 3,08] p=0,0248	1,64 [1,06; 2,54] p=0,0270	8,60% [1,10%; 16,00%] p=0,0238	1,31 [0,81; 2,11] p=0,2740
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,6016								
Ja	10/51 (19,6%)	NA [23,72; NA]	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,57; 4,69] p=0,3579	1,51 [0,62; 3,67] p=0,3604	6,60% [-7,50%; 20,80%] p=0,3559	1,02 [0,38; 2,73] p=0,9670
Nein	35/157 (22,3%)	NA [NA; NA]	21/157 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,03; 3,36] p=0,0393	1,67 [1,02; 2,73] p=0,0426	8,90% [0,50%; 17,30%] p=0,0377	1,39 [0,81; 2,38] p=0,2363
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9467								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [17,35; NA]	1/10 (10,0%)	NA [8,74; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,06 [0,06; 17,68] p=0,9673

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	44/203 (21,7%)	NA [NA; NA]	27/201 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,05; 3,02] p=0,0297	1,61 [1,04; 2,50] p=0,0321	8,20% [0,90%; 15,60%] p=0,0284	1,29 [0,80; 2,09] p=0,2980
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,8508								
Ja	10/48 (20,8%)	NA [23,72; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,64; 5,80] p=0,2393	1,74 [0,68; 4,41] p=0,2457	8,80% [-5,80%; 23,40%] p=0,2356	1,17 [0,42; 3,29] p=0,7600
Nein	35/160 (21,9%)	NA [NA; NA]	22/161 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,98; 3,18] p=0,0547	1,60 [0,98; 2,60] p=0,0579	8,20% [-0,10%; 16,50%] p=0,0530	1,32 [0,78; 2,26] p=0,3012
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1603								
0	21/114 (18,4%)	NA [NA; NA]	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,65; 2,57] p=0,4663	1,24 [0,70; 2,20] p=0,4664	3,50% [-6,00%; 13,10%] p=0,4660	0,95 [0,50; 1,78] p=0,8669
≥ 1	24/94 (25,5%)	NA [NA; NA]	10/90 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,74 [1,23; 6,13] p=0,0120	2,30 [1,17; 4,53] p=0,0163	14,40% [3,50%; 25,40%] p=0,0098	1,89 [0,90; 3,96] p=0,0906
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1385								
Männlich	21/116 (18,1%)	NA [NA; NA]	17/124 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,69; 2,79] p=0,3525	1,32 [0,73; 2,38] p=0,3534	4,40% [-4,90%; 13,70%] p=0,3524	0,94 [0,49; 1,79] p=0,8554
Weiblich	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,11; 5,35] p=0,0238	2,06 [1,08; 3,96] p=0,0291	13,40% [2,10%; 24,80%] p=0,0205	1,92 [0,94; 3,92] p=0,0739

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

Tabelle 4-221 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Kognitive Funktion) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	94/208 (45,2%)	11,47 [7,85; NA]	97/211 (46,0%)	8,51 [2,86; 12,65]	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8772	0,98 [0,80; 1,21] p=0,8771	-0,80% [-10,30%; 8,80%] p=0,8770	0,78 [0,58; 1,03] p=0,0841
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8271								
Weiß	72/157 (45,9%)	16,82 [8,02; NA]	71/157 (45,2%)	8,54 [2,96; 30,36]	1,03 [0,66; 1,60] p=0,9099	1,01 [0,80; 1,29] p=0,9098	0,60% [-10,40%; 11,70%] p=0,9098	0,76 [0,54; 1,05] p=0,0989
Andere	22/51 (43,1%)	9,43 [5,58; NA]	26/54 (48,1%)	2,86 [1,97; NA]	0,82 [0,38; 1,76] p=0,6082	0,90 [0,59; 1,36] p=0,6075	-5,00% [-24,00%; 14,00%] p=0,6059	0,75 [0,42; 1,33] p=0,3237
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3926								
Europa	55/128 (43,0%)	16,82 [6,34; NA]	65/129 (50,4%)	5,65 [2,27; 11,73]	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2342	0,85 [0,66; 1,11] p=0,2352	-7,40% [-19,60%; 4,70%] p=0,2320	0,66 [0,46; 0,94] p=0,0227
Nordamerika	16/32 (50,0%)	9,59 [2,89; NA]	9/32 (28,1%)	NA [1,64; NA]	2,56 [0,91; 7,20] p=0,0752	1,78 [0,93; 3,42] p=0,0843	21,90% [-1,40%; 45,20%] p=0,0657	1,10 [0,48; 2,51] p=0,8230
Andere	23/48 (47,9%)	11,93 [5,58; NA]	23/50 (46,0%)	12,65 [2,07; NA]	1,08 [0,49; 2,39] p=0,8500	1,04 [0,68; 1,59] p=0,8492	1,90% [-17,80%; 21,70%] p=0,8492	0,87 [0,49; 1,55] p=0,6355
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,3061								
PVd	7/26 (26,9%)	NA [2,86; NA]	11/28 (39,3%)	6,50 [1,48; NA]	0,57 [0,18; 1,80] p=0,3401	0,69 [0,31; 1,50] p=0,3442	-12,40% [-37,20%; 12,50%] p=0,3297	0,62 [0,24; 1,62] p=0,3291
DPd	87/182 (47,8%)	11,27 [7,03; 28,68]	86/183 (47,0%)	8,54 [2,86; 12,65]	1,03 [0,69; 1,56] p=0,8774	1,02 [0,82; 1,26] p=0,8772	0,80% [-9,40%; 11,10%] p=0,8772	0,78 [0,58; 1,05] p=0,1077

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,4730								
1	35/68 (51,5%)	11,07 [4,04; 27,83]	35/68 (51,5%)	9,20 [2,14; NA]	1,00 [0,51; 1,96] p=1,0000	1,00 [0,72; 1,39] p=1,0000	0,00% [-16,80%; 16,80%] p=1,0000	0,84 [0,53; 1,35] p=0,4814
2 oder 3	59/140 (42,1%)	22,44 [7,85; NA]	62/143 (43,4%)	6,50 [2,83; 12,65]	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8368	0,97 [0,74; 1,27] p=0,8365	-1,20% [-12,70%; 10,30%] p=0,8365	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0723
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,5331								
I	65/136 (47,8%)	11,07 [6,74; NA]	68/132 (51,5%)	5,65 [2,30; 12,19]	0,86 [0,53; 1,39] p=0,5432	0,93 [0,73; 1,18] p=0,5426	-3,70% [-15,70%; 8,20%] p=0,5422	0,71 [0,50; 0,99] p=0,0460
II	25/60 (41,7%)	27,83 [4,93; NA]	22/65 (33,8%)	11,50 [3,15; NA]	1,40 [0,68; 2,89] p=0,3691	1,23 [0,78; 1,94] p=0,3684	7,80% [-9,10%; 24,80%] p=0,3664	0,96 [0,54; 1,73] p=0,9028
III	4/12 (33,3%)	NA [2,07; NA]	7/14 (50,0%)	2,14 [1,08; NA]	0,50 [0,10; 2,46] p=0,4004	0,67 [0,26; 1,74] p=0,4060	-16,70% [-54,00%; 20,70%] p=0,3822	0,50 [0,14; 1,70] p=0,2660
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,3922								
Ja	20/44 (45,5%)	11,27 [2,50; NA]	13/35 (37,1%)	NA [1,28; NA]	1,41 [0,57; 3,49] p=0,4597	1,22 [0,71; 2,10] p=0,4627	8,30% [-13,40%; 30,10%] p=0,4537	1,05 [0,52; 2,14] p=0,8845
Nein	74/164 (45,1%)	17,77 [7,85; NA]	84/176 (47,7%)	8,51 [2,86; 12,19]	0,90 [0,59; 1,38] p=0,6308	0,94 [0,75; 1,19] p=0,6308	-2,60% [-13,20%; 8,00%] p=0,6301	0,70 [0,51; 0,96] p=0,0258
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3436								
Niedrig	60/126 (47,6%)	9,66 [7,03; NA]	64/129 (49,6%)	6,50 [2,33; 12,65]	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7506	0,96 [0,75; 1,24] p=0,7503	-2,00% [-14,30%; 10,30%] p=0,7501	0,74 [0,52; 1,05] p=0,0966
Intermediär	21/52 (40,4%)	27,83 [5,88; NA]	24/52 (46,2%)	5,91 [2,04; NA]	0,79 [0,36; 1,72] p=0,5546	0,88 [0,56; 1,36] p=0,5536	-5,80% [-24,80%; 13,20%] p=0,5520	0,60 [0,33; 1,08] p=0,0900

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	13/30 (43,3%)	5,62 [2,17; NA]	9/30 (30,0%)	NA [2,14; NA]	1,78 [0,62; 5,17] p=0,2879	1,44 [0,73; 2,86] p=0,2912	13,30% [-10,80%; 37,50%] p=0,2792	1,40 [0,59; 3,30] p=0,4401
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6803								
IgG	44/100 (44,0%)	17,77 [8,97; NA]	47/98 (48,0%)	6,50 [2,27; NA]	0,85 [0,49; 1,49] p=0,5772	0,92 [0,68; 1,24] p=0,5765	-4,00% [-17,80%; 9,90%] p=0,5759	0,76 [0,50; 1,14] p=0,1846
Nicht-IgG	10/31 (32,3%)	28,68 [4,04; NA]	17/36 (47,2%)	11,50 [2,07; 33,35]	0,53 [0,20; 1,44] p=0,2165	0,68 [0,37; 1,26] p=0,2253	-15,00% [-38,10%; 8,20%] p=0,2055	0,59 [0,27; 1,29] p=0,1878
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9316								
Hochrisiko	53/123 (43,1%)	18,63 [5,88; NA]	56/132 (42,4%)	11,50 [2,86; NA]	1,03 [0,63; 1,69] p=0,9147	1,02 [0,76; 1,35] p=0,9145	0,70% [-11,50%; 12,80%] p=0,9146	0,79 [0,54; 1,15] p=0,2183
Standardrisiko	35/69 (50,7%)	9,66 [5,82; NA]	37/70 (52,9%)	6,50 [2,27; 12,19]	0,92 [0,47; 1,79] p=0,8021	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8015	-2,10% [-18,70%; 14,50%] p=0,8013	0,78 [0,49; 1,23] p=0,2820
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,8704								
≤30%	62/133 (46,6%)	11,27 [7,03; NA]	60/121 (49,6%)	8,54 [2,27; 30,36]	0,89 [0,54; 1,45] p=0,6367	0,94 [0,73; 1,21] p=0,6358	-3,00% [-15,30%; 9,30%] p=0,6359	0,74 [0,52; 1,06] p=0,0981
>30% – <60%	14/31 (45,2%)	18,63 [3,42; NA]	16/44 (36,4%)	16,72 [2,83; NA]	1,44 [0,56; 3,68] p=0,4468	1,24 [0,72; 2,15] p=0,4406	8,80% [-13,80%; 31,40%] p=0,4447	0,98 [0,47; 2,02] p=0,9499
≥60%	18/42 (42,9%)	17,77 [2,76; NA]	19/43 (44,2%)	5,91 [2,07; 11,50]	0,95 [0,40; 2,23] p=0,9022	0,97 [0,60; 1,57] p=0,9017	-1,30% [-22,40%; 19,70%] p=0,9017	0,70 [0,36; 1,34] p=0,2811
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7803								
<60 ml/min/1,73 m ²	10/27 (37,0%)	NA [4,04; NA]	15/43 (34,9%)	30,36 [2,96; NA]	1,10 [0,40; 2,99] p=0,8558	1,06 [0,56; 2,01] p=0,8543	2,20% [-21,00%; 25,30%] p=0,8552	0,80 [0,35; 1,78] p=0,5797

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	84/181 (46,4%)	11,47 [8,02; NA]	82/168 (48,8%)	6,50 [2,33; 12,19]	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6541	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6535	-2,40% [-12,90%; 8,10%] p=0,6536	0,73 [0,54; 1,00] p=0,0469
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3839								
Normal	84/184 (45,7%)	11,07 [6,74; NA]	85/171 (49,7%)	5,55 [2,33; 11,73]	0,85 [0,56; 1,29] p=0,4452	0,92 [0,74; 1,14] p=0,4444	-4,10% [-14,40%; 6,30%] p=0,4443	0,70 [0,52; 0,95] p=0,0219
Beeinträchtigt	10/24 (41,7%)	22,44 [3,52; NA]	12/40 (30,0%)	NA [5,65; NA]	1,67 [0,58; 4,79] p=0,3452	1,39 [0,71; 2,71] p=0,3362	11,70% [-12,60%; 36,00%] p=0,3468	1,13 [0,48; 2,63] p=0,7801
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,7067								
Ja	44/103 (42,7%)	11,27 [5,88; NA]	38/96 (39,6%)	8,54 [3,19; NA]	1,14 [0,65; 2,00] p=0,6543	1,08 [0,77; 1,51] p=0,6540	3,10% [-10,50%; 16,80%] p=0,6531	0,79 [0,51; 1,23] p=0,2952
Nein	50/105 (47,6%)	11,93 [6,14; NA]	59/115 (51,3%)	3,38 [2,14; 30,36]	0,86 [0,51; 1,47] p=0,5859	0,93 [0,71; 1,21] p=0,5860	-3,70% [-16,90%; 9,50%] p=0,5847	0,73 [0,50; 1,06] p=0,1006
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0315								
Ja	17/50 (34,0%)	NA [2,86; NA]	22/46 (47,8%)	2,56 [1,18; 6,50]	0,56 [0,25; 1,28] p=0,1705	0,71 [0,43; 1,16] p=0,1724	-13,80% [-33,30%; 5,70%] p=0,1649	0,48 [0,25; 0,93] p=0,0297
Nein	77/158 (48,7%)	11,27 [7,03; 28,68]	75/165 (45,5%)	11,50 [3,38; 30,36]	1,14 [0,74; 1,77] p=0,5556	1,07 [0,85; 1,35] p=0,5550	3,30% [-7,60%; 14,20%] p=0,5548	0,85 [0,61; 1,17] p=0,3065
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5245								
Ja	12/30 (40,0%)	9,20 [2,07; NA]	14/33 (42,4%)	2,83 [1,15; NA]	0,91 [0,33; 2,47] p=0,8465	0,94 [0,52; 1,70] p=0,8455	-2,40% [-26,70%; 21,90%] p=0,8451	0,68 [0,31; 1,51] p=0,3467

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	82/178 (46,1%)	11,93 [8,02; NA]	83/178 (46,6%)	9,20 [2,96; 30,36]	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9155	0,99 [0,79; 1,24] p=0,9154	-0,60% [-10,90%; 9,80%] p=0,9154	0,77 [0,57; 1,05] p=0,0951
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,7663								
Ja	93/203 (45,8%)	11,47 [7,85; NA]	95/205 (46,3%)	8,51 [2,83; 12,65]	0,98 [0,66; 1,45] p=0,9148	0,99 [0,80; 1,22] p=0,9147	-0,50% [-10,20%; 9,10%] p=0,9147	0,76 [0,57; 1,01] p=0,0600
Nein	1/5 (20,0%)	NA [2,76; NA]	2/6 (33,3%)	6,50 [2,56; 6,50]	0,50 [0,03; 7,99] p=0,6374	0,60 [0,07; 4,83] p=0,6313	-13,30% [-64,80%; 38,20%] p=0,6118	0,34 [0,03; 3,85] p=0,3851
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,3948								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [2,76; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,33; NA]	0,33 [0,03; 4,04] p=0,3885	0,42 [0,05; 3,28] p=0,4056	-17,50% [-54,00%; 19,00%] p=0,3473	0,30 [0,03; 2,89] p=0,2981
Nein	93/200 (46,5%)	11,07 [7,03; 28,68]	94/201 (46,8%)	6,50 [2,86; 12,65]	0,99 [0,67; 1,47] p=0,9574	0,99 [0,81; 1,23] p=0,9574	-0,30% [-10,00%; 9,50%] p=0,9574	0,77 [0,57; 1,02] p=0,0709
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,0623								
Ja	16/51 (31,4%)	NA [3,84; NA]	23/54 (42,6%)	2,83 [1,51; NA]	0,62 [0,28; 1,37] p=0,2366	0,74 [0,44; 1,23] p=0,2405	-11,20% [-29,60%; 7,10%] p=0,2303	0,54 [0,28; 1,04] p=0,0669
Nein	78/157 (49,7%)	9,66 [6,34; 27,83]	74/157 (47,1%)	9,20 [2,96; 16,72]	1,11 [0,71; 1,72] p=0,6520	1,05 [0,84; 1,32] p=0,6516	2,50% [-8,50%; 13,60%] p=0,6514	0,85 [0,61; 1,17] p=0,3053
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9719								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,33; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-30,00% [-58,40%; -1,60%] p=0,0384	NA [NA; NA] p=0,9973

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	94/203 (46,3%)	11,07 [7,03; 28,68]	94/201 (46,8%)	6,50 [2,86; 12,65]	0,98 [0,66; 1,45] p=0,9261	0,99 [0,80; 1,22] p=0,9260	-0,50% [-10,20%; 9,30%] p=0,9260	0,77 [0,57; 1,02] p=0,0687
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,0438								
Ja	15/48 (31,3%)	NA [3,84; NA]	22/50 (44,0%)	2,10 [1,38; NA]	0,58 [0,25; 1,32] p=0,1954	0,71 [0,42; 1,20] p=0,2000	-12,80% [-31,80%; 6,30%] p=0,1886	0,52 [0,26; 1,01] p=0,0550
Nein	79/160 (49,4%)	9,66 [6,34; 27,83]	75/161 (46,6%)	9,20 [3,15; 16,72]	1,12 [0,72; 1,73] p=0,6173	1,06 [0,84; 1,33] p=0,6169	2,80% [-8,10%; 13,70%] p=0,6166	0,85 [0,62; 1,17] p=0,3082
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4032								
0	58/114 (50,9%)	9,59 [5,82; 28,68]	57/121 (47,1%)	8,51 [2,27; 30,36]	1,16 [0,70; 1,94] p=0,5643	1,08 [0,83; 1,40] p=0,5634	3,80% [-9,00%; 16,50%] p=0,5632	0,83 [0,57; 1,19] p=0,3075
≥1	36/94 (38,3%)	27,83 [8,97; NA]	40/90 (44,4%)	8,54 [2,33; 12,65]	0,78 [0,43; 1,40] p=0,3986	0,86 [0,61; 1,22] p=0,3981	-6,10% [-20,40%; 8,10%] p=0,3966	0,67 [0,42; 1,06] p=0,0849
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4401								
Männlich	55/116 (47,4%)	11,47 [7,03; NA]	51/124 (41,1%)	11,50 [3,15; NA]	1,29 [0,77; 2,15] p=0,3282	1,15 [0,87; 1,53] p=0,3277	6,30% [-6,30%; 18,80%] p=0,3265	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3179
Weiblich	39/92 (42,4%)	11,93 [3,84; NA]	46/87 (52,9%)	2,83 [2,04; 12,19]	0,66 [0,36; 1,18] p=0,1616	0,80 [0,59; 1,09] p=0,1624	-10,50% [-25,00%; 4,10%] p=0,1582	0,67 [0,43; 1,02] p=0,0646

Tabelle 4-222 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Kognitive Funktion) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	39/208 (18,8%)	NA [NA; NA]	59/211 (28,0%)	NA [17,68; NA]	0,60 [0,38; 0,95] p=0,0261	0,67 [0,47; 0,96] p=0,0287	-9,20% [-17,40%; -1,10%] p=0,0260	0,42 [0,28; 0,64] p<0,0001
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4003								
Weiß	30/157 (19,1%)	NA [NA; NA]	40/157 (25,5%)	NA [17,68; NA]	0,69 [0,40; 1,18] p=0,1758	0,75 [0,49; 1,14] p=0,1779	-6,40% [-15,50%; 2,80%] p=0,1739	0,46 [0,29; 0,75] p=0,0016
Andere	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	19/54 (35,2%)	18,86 [5,65; NA]	0,40 [0,16; 0,98] p=0,0432	0,50 [0,25; 1,00] p=0,0515	-17,50% [-34,00%; -1,10%] p=0,0370	0,33 [0,15; 0,74] p=0,0070
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4300								
Europa	21/128 (16,4%)	NA [NA; NA]	39/129 (30,2%)	NA [10,35; NA]	0,45 [0,25; 0,82] p=0,0089	0,54 [0,34; 0,87] p=0,0109	-13,80% [-24,00%; -3,60%] p=0,0079	0,36 [0,21; 0,61] p=0,0002
Nordamerika	6/32 (18,8%)	NA [29,01; NA]	7/32 (21,9%)	24,28 [8,54; NA]	0,82 [0,24; 2,79] p=0,7579	0,86 [0,32; 2,27] p=0,7564	-3,10% [-22,80%; 16,60%] p=0,7559	0,33 [0,11; 1,02] p=0,0538
Andere	12/48 (25,0%)	NA [NA; NA]	13/50 (26,0%)	NA [11,96; NA]	0,95 [0,38; 2,35] p=0,9101	0,96 [0,49; 1,89] p=0,9096	-1,00% [-18,30%; 16,30%] p=0,9096	0,67 [0,30; 1,47] p=0,3186
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,2514								
PVd	5/26 (19,2%)	NA [4,04; NA]	4/28 (14,3%)	NA [10,97; NA]	1,43 [0,34; 6,03] p=0,6293	1,35 [0,41; 4,48] p=0,6278	4,90% [-15,00%; 24,90%] p=0,6269	0,99 [0,26; 3,73] p=0,9896
DPd	34/182 (18,7%)	NA [NA; NA]	55/183 (30,1%)	NA [12,22; NA]	0,54 [0,33; 0,87] p=0,0115	0,62 [0,43; 0,91] p=0,0130	-11,40% [-20,10%; -2,60%] p=0,0107	0,39 [0,25; 0,59] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9207								
1	12/68 (17,6%)	NA [NA; NA]	20/68 (29,4%)	NA [6,24; NA]	0,51 [0,23; 1,16] p=0,1071	0,60 [0,32; 1,13] p=0,1131	-11,80% [-25,90%; 2,40%] p=0,1025	0,43 [0,21; 0,88] p=0,0216
2 oder 3	27/140 (19,3%)	NA [NA; NA]	39/143 (27,3%)	NA [12,22; NA]	0,64 [0,36; 1,11] p=0,1128	0,71 [0,46; 1,09] p=0,1158	-8,00% [-17,80%; 1,80%] p=0,1101	0,42 [0,25; 0,68] p=0,0005
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,4176								
I	24/136 (17,6%)	NA [NA; NA]	43/132 (32,6%)	NA [11,17; NA]	0,44 [0,25; 0,79] p=0,0049	0,54 [0,35; 0,84] p=0,0061	-14,90% [-25,20%; -4,70%] p=0,0043	0,35 [0,21; 0,58] p<0,0001
II	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	11/65 (16,9%)	NA [17,68; NA]	1,23 [0,50; 3,04] p=0,6587	1,18 [0,56; 2,48] p=0,6577	3,10% [-10,50%; 16,70%] p=0,6579	0,70 [0,30; 1,60] p=0,3934
III	3/12 (25,0%)	NA [2,56; NA]	5/14 (35,7%)	12,22 [2,00; NA]	0,60 [0,11; 3,30] p=0,5628	0,70 [0,21; 2,34] p=0,5621	-10,70% [-45,80%; 24,40%] p=0,5494	0,45 [0,11; 1,88] p=0,2720
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,7049								
Ja	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	9/35 (25,7%)	NA [2,96; NA]	0,55 [0,18; 1,66] p=0,2845	0,62 [0,26; 1,50] p=0,2862	-9,80% [-27,90%; 8,30%] p=0,2875	0,44 [0,16; 1,20] p=0,1100
Nein	32/164 (19,5%)	NA [NA; NA]	50/176 (28,4%)	NA [17,68; NA]	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0557	0,69 [0,47; 1,01] p=0,0586	-8,90% [-17,90%; 0,10%] p=0,0529	0,42 [0,27; 0,65] p=0,0001
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0331								
Niedrig	19/126 (15,1%)	NA [NA; NA]	43/129 (33,3%)	NA [10,35; NA]	0,35 [0,19; 0,65] p=0,0007	0,45 [0,28; 0,73] p=0,0012	-18,30% [-28,50%; -8,00%] p=0,0005	0,28 [0,17; 0,49] p<0,0001
Intermediär	13/52 (25,0%)	NA [23,29; NA]	13/52 (25,0%)	NA [5,72; NA]	1,00 [0,41; 2,43] p=1,0000	1,00 [0,51; 1,95] p=1,0000	0,00% [-16,60%; 16,60%] p=1,0000	0,61 [0,28; 1,31] p=0,2048

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [4,27; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,74 [0,64; 11,82] p=0,1694	2,33 [0,67; 8,18] p=0,1855	13,30% [-5,20%; 31,90%] p=0,1590	1,72 [0,44; 6,76] p=0,4368
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1689								
IgG	24/100 (24,0%)	NA [NA; NA]	30/98 (30,6%)	NA [11,96; NA]	0,72 [0,38; 1,34] p=0,2975	0,78 [0,50; 1,24] p=0,2985	-6,60% [-19,00%; 5,80%] p=0,2953	0,50 [0,29; 0,87] p=0,0133
Nicht-IgG	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	8/36 (22,2%)	NA [5,72; NA]	0,12 [0,01; 0,99] p=0,0240	0,14 [0,02; 1,10] p=0,0615	-19,00% [-33,90%; -4,10%] p=0,0127	0,14 [0,02; 1,10] p=0,0611
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3299								
Hochrisiko	20/123 (16,3%)	NA [NA; NA]	34/132 (25,8%)	NA [24,28; NA]	0,56 [0,30; 1,04] p=0,0641	0,63 [0,39; 1,03] p=0,0684	-9,50% [-19,40%; 0,40%] p=0,0603	0,40 [0,23; 0,70] p=0,0013
Standardrisiko	17/69 (24,6%)	NA [NA; NA]	22/70 (31,4%)	NA [10,35; NA]	0,71 [0,34; 1,50] p=0,3747	0,78 [0,46; 1,34] p=0,3756	-6,80% [-21,70%; 8,10%] p=0,3713	0,55 [0,29; 1,04] p=0,0648
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3032								
≤30%	24/133 (18,0%)	NA [NA; NA]	38/121 (31,4%)	NA [11,17; NA]	0,48 [0,27; 0,86] p=0,0135	0,57 [0,37; 0,90] p=0,0153	-13,40% [-23,90%; -2,80%] p=0,0130	0,36 [0,21; 0,60] p=0,0001
>30% – <60%	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,14; 1,78] p=0,2855	0,57 [0,20; 1,65] p=0,2973	-9,80% [-26,90%; 7,30%] p=0,2603	0,40 [0,13; 1,28] p=0,1239
≥60%	11/42 (26,2%)	NA [22,44; NA]	9/43 (20,9%)	NA [5,72; NA]	1,34 [0,49; 3,67] p=0,5699	1,25 [0,58; 2,71] p=0,5690	5,30% [-12,80%; 23,30%] p=0,5672	0,76 [0,31; 1,85] p=0,5391
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5959								
<60 ml/min/1,73 m ²	5/27 (18,5%)	NA [22,44; NA]	9/43 (20,9%)	NA [12,22; NA]	0,86 [0,25; 2,90] p=0,8074	0,89 [0,33; 2,36] p=0,8069	-2,40% [-21,50%; 16,60%] p=0,8039	0,59 [0,20; 1,76] p=0,3430

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	34/181 (18,8%)	NA [NA; NA]	50/168 (29,8%)	NA [11,96; NA]	0,55 [0,33; 0,90] p=0,0167	0,63 [0,43; 0,93] p=0,0181	-11,00% [-19,90%; -2,00%] p=0,0163	0,40 [0,25; 0,61] p<0,0001
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7968								
Normal	36/184 (19,6%)	NA [NA; NA]	53/171 (31,0%)	NA [11,17; NA]	0,54 [0,33; 0,88] p=0,0132	0,63 [0,44; 0,91] p=0,0144	-11,40% [-20,40%; -2,40%] p=0,0128	0,40 [0,26; 0,61] p<0,0001
Beeinträchtigt	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	6/40 (15,0%)	NA [17,68; NA]	0,81 [0,18; 3,59] p=0,7823	0,83 [0,23; 3,03] p=0,7818	-2,50% [-19,70%; 14,70%] p=0,7763	0,54 [0,13; 2,18] p=0,3849
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,1980								
Ja	24/103 (23,3%)	NA [29,01; NA]	25/96 (26,0%)	NA [10,97; NA]	0,86 [0,45; 1,65] p=0,6547	0,90 [0,55; 1,46] p=0,6540	-2,70% [-14,70%; 9,20%] p=0,6541	0,51 [0,29; 0,89] p=0,0189
Nein	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	34/115 (29,6%)	NA [11,96; NA]	0,40 [0,20; 0,78] p=0,0066	0,48 [0,28; 0,83] p=0,0091	-15,30% [-26,00%; -4,60%] p=0,0051	0,33 [0,18; 0,60] p=0,0003
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4180								
Ja	12/50 (24,0%)	NA [11,99; NA]	11/46 (23,9%)	10,97 [6,24; NA]	1,00 [0,39; 2,57] p=0,9921	1,00 [0,49; 2,05] p=0,9920	0,10% [-17,00%; 17,20%] p=0,9920	0,57 [0,25; 1,33] p=0,1928
Nein	27/158 (17,1%)	NA [NA; NA]	48/165 (29,1%)	NA [18,86; NA]	0,50 [0,29; 0,86] p=0,0108	0,59 [0,39; 0,89] p=0,0126	-12,00% [-21,10%; -2,90%] p=0,0096	0,37 [0,23; 0,59] p<0,0001
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1902								
Ja	9/30 (30,0%)	17,41 [4,27; NA]	8/33 (24,2%)	10,97 [6,24; NA]	1,34 [0,44; 4,08] p=0,6100	1,24 [0,55; 2,79] p=0,6079	5,80% [-16,20%; 27,70%] p=0,6075	0,73 [0,28; 1,94] p=0,5274

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	30/178 (16,9%)	NA [NA; NA]	51/178 (28,7%)	NA [18,86; NA]	0,51 [0,30; 0,84] p=0,0080	0,59 [0,39; 0,88] p=0,0094	-11,80% [-20,40%; -3,20%] p=0,0073	0,37 [0,24; 0,59] p<0,0001
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,5958								
Ja	38/203 (18,7%)	NA [NA; NA]	58/205 (28,3%)	NA [17,68; NA]	0,58 [0,37; 0,93] p=0,0228	0,66 [0,46; 0,95] p=0,0246	-9,60% [-17,70%; -1,40%] p=0,0217	0,42 [0,28; 0,63] p<0,0001
Nein	1/5 (20,0%)	NA [4,27; NA]	1/6 (16,7%)	NA [6,24; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	0,82 [0,05; 13,24] p=0,8866
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9477								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [4,27; NA]	2/10 (20,0%)	NA [3,25; NA]	0,57 [0,04; 7,74] p=0,6801	0,63 [0,07; 5,71] p=0,6772	-7,50% [-41,30%; 26,30%] p=0,6633	0,47 [0,04; 5,19] p=0,5379
Nein	38/200 (19,0%)	NA [NA; NA]	57/201 (28,4%)	NA [17,68; NA]	0,59 [0,37; 0,95] p=0,0277	0,67 [0,47; 0,96] p=0,0296	-9,40% [-17,60%; -1,10%] p=0,0266	0,42 [0,28; 0,64] p<0,0001
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,6073								
Ja	11/51 (21,6%)	NA [11,99; NA]	13/54 (24,1%)	10,97 [6,24; NA]	0,87 [0,35; 2,16] p=0,7610	0,90 [0,44; 1,81] p=0,7603	-2,50% [-18,60%; 13,50%] p=0,7596	0,53 [0,23; 1,21] p=0,1299
Nein	28/157 (17,8%)	NA [NA; NA]	46/157 (29,3%)	NA [18,86; NA]	0,52 [0,31; 0,89] p=0,0169	0,61 [0,40; 0,92] p=0,0189	-11,50% [-20,80%; -2,20%] p=0,0157	0,39 [0,24; 0,62] p<0,0001
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9821								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [3,25; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9978

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	39/203 (19,2%)	NA [NA; NA]	57/201 (28,4%)	NA [17,68; NA]	0,60 [0,38; 0,96] p=0,0310	0,68 [0,47; 0,97] p=0,0328	-9,10% [-17,40%; -0,90%] p=0,0299	0,43 [0,28; 0,64] p<0,0001
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,6940								
Ja	10/48 (20,8%)	NA [11,99; NA]	12/50 (24,0%)	10,97 [8,67; NA]	0,83 [0,32; 2,16] p=0,7087	0,87 [0,41; 1,82] p=0,7078	-3,20% [-19,70%; 13,30%] p=0,7067	0,54 [0,23; 1,26] p=0,1536
Nein	29/160 (18,1%)	NA [NA; NA]	47/161 (29,2%)	NA [18,86; NA]	0,54 [0,32; 0,91] p=0,0199	0,62 [0,41; 0,93] p=0,0220	-11,10% [-20,30%; -1,90%] p=0,0186	0,39 [0,25; 0,63] p<0,0001
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0471								
0	30/114 (26,3%)	NA [NA; NA]	35/121 (28,9%)	NA [17,68; NA]	0,88 [0,49; 1,56] p=0,6556	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6553	-2,60% [-14,00%; 8,80%] p=0,6544	0,57 [0,35; 0,94] p=0,0276
≥ 1	9/94 (9,6%)	NA [NA; NA]	24/90 (26,7%)	NA [11,96; NA]	0,29 [0,13; 0,67] p=0,0026	0,36 [0,18; 0,73] p=0,0047	-17,10% [-28,00%; -6,20%] p=0,0021	0,23 [0,10; 0,49] p=0,0002
Kognitive Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4861								
Männlich	23/116 (19,8%)	NA [NA; NA]	30/124 (24,2%)	NA [18,86; NA]	0,78 [0,42; 1,43] p=0,4161	0,82 [0,51; 1,32] p=0,4170	-4,40% [-14,80%; 6,10%] p=0,4134	0,49 [0,28; 0,85] p=0,0114
Weiblich	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	29/87 (33,3%)	NA [10,35; NA]	0,42 [0,21; 0,85] p=0,0143	0,52 [0,30; 0,89] p=0,0172	-15,90% [-28,50%; -3,40%] p=0,0130	0,35 [0,19; 0,65] p=0,0009

Soziale FunktionTabelle 4-223 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Soziale Funktion) – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	91/208 (43,8%)	23,69 [9,27; NA]	78/211 (37,0%)	28,32 [8,48; NA]	1,31 [0,89; 1,95] p=0,1728	1,18 [0,93; 1,49] p=0,1755	6,50% [-2,80%; 15,90%] p=0,1724	1,06 [0,78; 1,45] p=0,6957
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6300								
Weiß	70/157 (44,6%)	23,69 [8,51; NA]	61/157 (38,9%)	28,32 [3,58; NA]	1,27 [0,81; 1,99] p=0,3038	1,15 [0,88; 1,49] p=0,3042	5,70% [-5,20%; 16,60%] p=0,3022	1,01 [0,72; 1,43] p=0,9434
Andere	21/51 (41,2%)	NA [3,38; NA]	17/54 (31,5%)	NA [6,50; NA]	1,52 [0,68; 3,39] p=0,3038	1,31 [0,78; 2,18] p=0,3043	9,70% [-8,60%; 28,00%] p=0,2998	1,28 [0,67; 2,44] p=0,4528
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2879								
Europa	45/128 (35,2%)	NA [17,61; NA]	45/129 (34,9%)	NA [6,50; NA]	1,01 [0,61; 1,69] p=0,9635	1,01 [0,72; 1,41] p=0,9635	0,30% [-11,40%; 11,90%] p=0,9635	1,05 [0,69; 1,59] p=0,8338
Nordamerika	17/32 (53,1%)	8,51 [3,25; NA]	16/32 (50,0%)	3,38 [2,23; 29,34]	1,13 [0,42; 3,02] p=0,8040	1,06 [0,66; 1,71] p=0,8026	3,10% [-21,40%; 27,60%] p=0,8024	0,72 [0,36; 1,44] p=0,3547
Andere	29/48 (60,4%)	11,34 [3,38; 23,29]	17/50 (34,0%)	28,32 [6,44; NA]	2,96 [1,30; 6,75] p=0,0092	1,78 [1,13; 2,78] p=0,0121	26,40% [7,30%; 45,50%] p=0,0066	1,46 [0,80; 2,67] p=0,2144
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0397								
PVd	9/26 (34,6%)	NA [2,63; NA]	14/28 (50,0%)	2,20 [1,48; NA]	0,53 [0,18; 1,58] p=0,2577	0,69 [0,36; 1,32] p=0,2640	-15,40% [-41,40%; 10,60%] p=0,2466	0,57 [0,24; 1,35] p=0,2009

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
DPd	82/182 (45,1%)	23,29 [8,51; NA]	64/183 (35,0%)	29,34 [11,86; NA]	1,52 [1,00; 2,32] p=0,0496	1,29 [1,00; 1,66] p=0,0511	10,10% [0,10%; 20,10%] p=0,0481	1,19 [0,86; 1,65] p=0,3025
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9757								
1	28/68 (41,2%)	NA [6,60; NA]	26/68 (38,2%)	29,34 [6,44; NA]	1,13 [0,57; 2,25] p=0,7269	1,08 [0,71; 1,63] p=0,7261	2,90% [-13,50%; 19,40%] p=0,7258	1,05 [0,61; 1,79] p=0,8632
2 oder 3	63/140 (45,0%)	22,96 [6,77; NA]	52/143 (36,4%)	NA [3,25; NA]	1,43 [0,89; 2,31] p=0,1399	1,24 [0,93; 1,64] p=0,1411	8,60% [-2,80%; 20,00%] p=0,1378	1,08 [0,75; 1,57] p=0,6764
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,3543								
I	62/136 (45,6%)	22,96 [6,80; NA]	49/132 (37,1%)	29,34 [11,86; NA]	1,42 [0,87; 2,31] p=0,1603	1,23 [0,92; 1,64] p=0,1622	8,50% [-3,30%; 20,20%] p=0,1577	1,20 [0,82; 1,75] p=0,3369
II	23/60 (38,3%)	NA [5,65; NA]	21/65 (32,3%)	11,43 [3,38; NA]	1,30 [0,62; 2,72] p=0,4827	1,19 [0,74; 1,91] p=0,4816	6,00% [-10,70%; 22,80%] p=0,4808	0,94 [0,51; 1,71] p=0,8343
III	6/12 (50,0%)	9,27 [0,16; NA]	8/14 (57,1%)	2,00 [1,18; 2,33]	0,75 [0,16; 3,53] p=0,7210	0,88 [0,42; 1,81] p=0,7182	-7,10% [-45,50%; 31,20%] p=0,7152	0,51 [0,17; 1,52] p=0,2273
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,9592								
Ja	21/44 (47,7%)	5,03 [2,73; NA]	14/35 (40,0%)	2,56 [1,28; NA]	1,37 [0,56; 3,36] p=0,4950	1,19 [0,72; 1,99] p=0,4974	7,70% [-14,20%; 29,70%] p=0,4899	1,07 [0,54; 2,12] p=0,8551
Nein	70/164 (42,7%)	28,52 [13,34; NA]	64/176 (36,4%)	29,34 [11,43; NA]	1,30 [0,84; 2,02] p=0,2341	1,17 [0,90; 1,53] p=0,2341	6,30% [-4,10%; 16,70%] p=0,2329	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8425
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8578								
Niedrig	60/126 (47,6%)	22,44 [6,34; NA]	50/129 (38,8%)	28,32 [8,48; NA]	1,44 [0,87; 2,36] p=0,1541	1,23 [0,93; 1,63] p=0,1552	8,90% [-3,30%; 21,00%] p=0,1517	1,14 [0,78; 1,66] p=0,4965

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Intermediär	20/52 (38,5%)	NA [5,68; NA]	19/52 (36,5%)	29,34 [2,99; NA]	1,09 [0,49; 2,40] p=0,8403	1,05 [0,64; 1,73] p=0,8395	1,90% [-16,70%; 20,50%] p=0,8395	0,88 [0,47; 1,66] p=0,7035
Hoch	11/30 (36,7%)	NA [0,62; NA]	9/30 (30,0%)	NA [2,07; NA]	1,35 [0,46; 3,97] p=0,5870	1,22 [0,59; 2,51] p=0,5854	6,70% [-17,10%; 30,50%] p=0,5829	1,12 [0,45; 2,80] p=0,8082
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1428								
IgG	51/100 (51,0%)	11,20 [5,82; NA]	41/98 (41,8%)	19,55 [3,02; NA]	1,45 [0,83; 2,54] p=0,1973	1,22 [0,90; 1,65] p=0,1992	9,20% [-4,70%; 23,00%] p=0,1942	1,11 [0,73; 1,68] p=0,6294
Nicht-IgG	5/31 (16,1%)	NA [28,12; NA]	11/36 (30,6%)	NA [3,02; NA]	0,44 [0,13; 1,44] p=0,1705	0,53 [0,21; 1,35] p=0,1836	-14,40% [-34,30%; 5,40%] p=0,1543	0,49 [0,17; 1,42] p=0,1878
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5518								
Hochrisiko	52/123 (42,3%)	28,52 [7,62; NA]	49/132 (37,1%)	29,34 [6,50; NA]	1,24 [0,75; 2,05] p=0,4012	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4006	5,20% [-6,90%; 17,20%] p=0,4000	1,03 [0,69; 1,53] p=0,8884
Standardrisiko	33/69 (47,8%)	22,44 [6,14; NA]	26/70 (37,1%)	28,32 [3,25; NA]	1,55 [0,79; 3,05] p=0,2043	1,29 [0,87; 1,91] p=0,2061	10,70% [-5,70%; 27,00%] p=0,2001	1,20 [0,72; 2,02] p=0,4821
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,1065								
≤30%	58/133 (43,6%)	28,52 [6,80; NA]	51/121 (42,1%)	12,03 [3,38; NA]	1,06 [0,65; 1,75] p=0,8147	1,03 [0,78; 1,38] p=0,8145	1,50% [-10,70%; 13,60%] p=0,8143	0,93 [0,63; 1,35] p=0,6915
>30% – <60%	19/31 (61,3%)	2,73 [0,33; NA]	14/44 (31,8%)	29,34 [3,02; NA]	3,39 [1,30; 8,88] p=0,0119	1,93 [1,15; 3,22] p=0,0126	29,50% [7,50%; 51,50%] p=0,0086	2,16 [1,08; 4,32] p=0,0295
≥60%	14/42 (33,3%)	NA [11,34; NA]	13/43 (30,2%)	NA [2,99; NA]	1,15 [0,46; 2,88] p=0,7602	1,10 [0,59; 2,06] p=0,7590	3,10% [-16,70%; 22,90%] p=0,7588	0,86 [0,40; 1,86] p=0,7041

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4488								
<60 ml/min/1,73 m ²	10/27 (37,0%)	NA [2,76; NA]	16/43 (37,2%)	19,55 [2,33; NA]	0,99 [0,37; 2,69] p=0,9885	0,99 [0,53; 1,86] p=0,9884	-0,20% [-23,40%; 23,10%] p=0,9884	0,81 [0,36; 1,80] p=0,6022
\geq 60 ml/min/1,73 m ²	81/181 (44,8%)	23,29 [8,51; NA]	62/168 (36,9%)	29,34 [8,48; NA]	1,39 [0,90; 2,13] p=0,1370	1,21 [0,94; 1,57] p=0,1392	7,80% [-2,40%; 18,10%] p=0,1347	1,13 [0,81; 1,57] p=0,4857
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8290								
Normal	79/184 (42,9%)	28,12 [9,27; NA]	63/171 (36,8%)	29,34 [8,48; NA]	1,29 [0,84; 1,98] p=0,2423	1,17 [0,90; 1,51] p=0,2439	6,10% [-4,10%; 16,30%] p=0,2403	1,07 [0,77; 1,49] p=0,7009
Beeinträchtigt	12/24 (50,0%)	13,34 [0,26; NA]	15/40 (37,5%)	NA [2,07; NA]	1,67 [0,60; 4,64] p=0,3308	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	12,50% [-12,50%; 37,50%] p=0,3272	1,24 [0,57; 2,70] p=0,5953
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,8217								
Ja	49/103 (47,6%)	11,34 [5,65; NA]	38/96 (39,6%)	11,43 [2,33; NA]	1,39 [0,79; 2,43] p=0,2574	1,20 [0,87; 1,66] p=0,2596	8,00% [-5,70%; 21,70%] p=0,2543	1,01 [0,66; 1,55] p=0,9639
Nein	42/105 (40,0%)	NA [13,34; NA]	40/115 (34,8%)	29,34 [12,03; NA]	1,25 [0,72; 2,16] p=0,4251	1,15 [0,82; 1,62] p=0,4242	5,20% [-7,60%; 18,00%] p=0,4240	1,06 [0,69; 1,65] p=0,7837
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2256								
Ja	21/50 (42,0%)	22,96 [3,25; NA]	19/46 (41,3%)	2,56 [1,54; NA]	1,03 [0,46; 2,32] p=0,9452	1,02 [0,63; 1,63] p=0,9450	0,70% [-19,00%; 20,40%] p=0,9449	0,82 [0,43; 1,56] p=0,5403
Nein	70/158 (44,3%)	28,12 [11,20; NA]	59/165 (35,8%)	29,34 [11,86; NA]	1,43 [0,91; 2,23] p=0,1175	1,24 [0,95; 1,62] p=0,1185	8,50% [-2,10%; 19,20%] p=0,1158	1,14 [0,81; 1,62] p=0,4483

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: $p=0,1133$								
Ja	13/30 (43,3%)	22,96 [0,43; NA]	15/33 (45,5%)	2,20 [1,54; NA]	0,92 [0,34; 2,48] $p=0,8667$	0,95 [0,55; 1,66] $p=0,8658$	-2,10% [-26,70%; 22,40%] $p=0,8656$	0,67 [0,30; 1,48] $p=0,3156$
Nein	78/178 (43,8%)	28,12 [8,77; NA]	63/178 (35,4%)	29,34 [11,86; NA]	1,42 [0,93; 2,18] $p=0,1045$	1,24 [0,96; 1,60] $p=0,1060$	8,40% [-1,70%; 18,60%] $p=0,1028$	1,16 [0,83; 1,63] $p=0,3735$
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: $p=0,6379$								
Ja	89/203 (43,8%)	23,69 [8,77; NA]	75/205 (36,6%)	29,34 [8,48; NA]	1,35 [0,91; 2,01] $p=0,1354$	1,20 [0,94; 1,52] $p=0,1364$	7,30% [-2,20%; 16,70%] $p=0,1339$	1,08 [0,79; 1,48] $p=0,6162$
Nein	2/5 (40,0%)	NA [0,16; NA]	3/6 (50,0%)	2,00 [0,89; NA]	0,67 [0,06; 7,35] $p=0,7518$	0,80 [0,21; 3,05] $p=0,7439$	-10,00% [-68,70%; 48,70%] $p=0,7384$	0,84 [0,14; 5,18] $p=0,8485$
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: $p=0,1649$								
Ja	4/8 (50,0%)	9,27 [0,16; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,85; NA]	9,00 [0,75; 108,31] $p=0,0673$	5,00 [0,69; 36,37] $p=0,1119$	40,00% [0,70%; 79,30%] $p=0,0462$	5,13 [0,57; 46,05] $p=0,1442$
Nein	87/200 (43,5%)	23,69 [11,20; NA]	77/201 (38,3%)	28,32 [6,50; NA]	1,24 [0,83; 1,85] $p=0,2910$	1,14 [0,90; 1,44] $p=0,2913$	5,20% [-4,40%; 14,80%] $p=0,2897$	1,02 [0,75; 1,39] $p=0,8948$
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: $p=0,0486$								
Ja	20/51 (39,2%)	NA [5,95; NA]	24/54 (44,4%)	2,56 [1,54; NA]	0,81 [0,37; 1,75] $p=0,5891$	0,88 [0,56; 1,39] $p=0,5886$	-5,20% [-24,10%; 13,60%] $p=0,5866$	0,69 [0,37; 1,27] $p=0,2311$
Nein	71/157 (45,2%)	23,69 [8,51; NA]	54/157 (34,4%)	NA [11,86; NA]	1,57 [1,00; 2,48] $p=0,0504$	1,31 [1,00; 1,73] $p=0,0521$	10,80% [0,10%; 21,60%] $p=0,0486$	1,25 [0,88; 1,78] $p=0,2218$

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,1229								
Ja	3/5 (60,0%)	1,91 [0,16; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,85; NA]	13,50 [0,82; 207,62] p=0,0461	6,00 [0,82; 44,00] p=0,0780	50,00% [3,20%; 96,80%] p=0,0362	6,01 [0,62; 58,00] p=0,1212
Nein	88/203 (43,3%)	23,69 [9,27; NA]	77/201 (38,3%)	28,32 [6,50; NA]	1,23 [0,83; 1,83] p=0,3033	1,13 [0,89; 1,43] p=0,3037	5,00% [-4,50%; 14,60%] p=0,3020	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9165
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,0747								
Ja	18/48 (37,5%)	NA [5,78; NA]	21/50 (42,0%)	2,56 [2,00; NA]	0,83 [0,37; 1,86] p=0,6508	0,89 [0,55; 1,46] p=0,6499	-4,50% [-23,90%; 14,90%] p=0,6487	0,69 [0,36; 1,33] p=0,2710
Nein	73/160 (45,6%)	23,29 [8,77; NA]	57/161 (35,4%)	29,34 [11,86; NA]	1,53 [0,98; 2,40] p=0,0626	1,29 [0,98; 1,69] p=0,0642	10,20% [-0,50%; 20,90%] p=0,0608	1,22 [0,86; 1,73] p=0,2664
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2249								
0	49/114 (43,0%)	NA [17,31; NA]	37/121 (30,6%)	NA [28,32; NA]	1,71 [1,00; 2,92] p=0,0490	1,41 [1,00; 1,98] p=0,0508	12,40% [0,20%; 24,70%] p=0,0471	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2850
≥ 1	42/94 (44,7%)	13,34 [3,38; NA]	41/90 (45,6%)	6,50 [2,33; 29,34]	0,96 [0,54; 1,73] p=0,9054	0,98 [0,71; 1,35] p=0,9051	-0,90% [-15,30%; 13,50%] p=0,9051	0,88 [0,57; 1,35] p=0,5512
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7734								
Männlich	52/116 (44,8%)	28,12 [6,34; NA]	44/124 (35,5%)	29,34 [6,50; NA]	1,48 [0,88; 2,48] p=0,1406	1,26 [0,93; 1,73] p=0,1415	9,30% [-3,00%; 21,70%] p=0,1385	1,13 [0,75; 1,70] p=0,5513
Weiblich	39/92 (42,4%)	23,29 [6,80; NA]	34/87 (39,1%)	28,32 [3,02; NA]	1,15 [0,63; 2,08] p=0,6533	1,08 [0,76; 1,55] p=0,6529	3,30% [-11,10%; 17,70%] p=0,6520	1,00 [0,63; 1,58] p=0,9890

Tabelle 4-224 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Soziale Funktion) – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	64/208 (30,8%)	38,64 [33,64; NA]	49/211 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,96; 2,29] p=0,0755	1,33 [0,97; 1,84] p=0,0804	7,70% [-0,80%; 16,20%] p=0,0762	0,93 [0,64; 1,36] p=0,7255
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7308								
Weiß	49/157 (31,2%)	38,64 [23,16; NA]	38/157 (24,2%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,86; 2,34] p=0,1661	1,29 [0,90; 1,85] p=0,1679	7,00% [-2,90%; 16,90%] p=0,1641	0,89 [0,58; 1,37] p=0,6000
Andere	15/51 (29,4%)	NA [17,02; NA]	11/54 (20,4%)	NA [11,24; NA]	1,63 [0,67; 3,99] p=0,2857	1,44 [0,73; 2,84] p=0,2879	9,00% [-7,40%; 25,50%] p=0,2824	0,99 [0,45; 2,19] p=0,9887
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1655								
Europa	29/128 (22,7%)	NA [NA; NA]	32/129 (24,8%)	NA [19,52; NA]	0,89 [0,50; 1,58] p=0,6860	0,91 [0,59; 1,42] p=0,6857	-2,10% [-12,50%; 8,20%] p=0,6853	0,73 [0,44; 1,21] p=0,2238
Nordamerika	14/32 (43,8%)	22,57 [9,00; NA]	8/32 (25,0%)	NA [6,21; NA]	2,33 [0,81; 6,75] p=0,1172	1,75 [0,85; 3,58] p=0,1262	18,80% [-4,10%; 41,60%] p=0,1072	0,98 [0,41; 2,35] p=0,9651
Andere	21/48 (43,8%)	27,89 [11,93; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	3,54 [1,41; 8,89] p=0,0059	2,43 [1,24; 4,76] p=0,0097	25,80% [8,10%; 43,40%] p=0,0042	1,53 [0,70; 3,38] p=0,2868
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0025								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	11/28 (39,3%)	2,99 [2,30; NA]	0,20 [0,05; 0,84] p=0,0213	0,29 [0,09; 0,94] p=0,0384	-27,70% [-49,60%; -5,90%] p=0,0129	0,23 [0,07; 0,84] p=0,0261
DPd	61/182 (33,5%)	38,64 [23,16; NA]	38/183 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,20; 3,08] p=0,0062	1,61 [1,14; 2,29] p=0,0072	12,80% [3,70%; 21,80%] p=0,0057	1,14 [0,76; 1,71] p=0,5315

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,1249								
1	20/68 (29,4%)	NA [16,10; NA]	12/68 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,86; 4,38] p=0,1071	1,67 [0,89; 3,13] p=0,1131	11,80% [-2,40%; 25,90%] p=0,1025	1,45 [0,71; 2,97] p=0,3090
2 oder 3	44/140 (31,4%)	38,64 [23,16; NA]	37/143 (25,9%)	NA [16,76; NA]	1,31 [0,78; 2,20] p=0,3022	1,22 [0,84; 1,76] p=0,3028	5,60% [-5,00%; 16,10%] p=0,3007	0,76 [0,49; 1,18] p=0,2211
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0336								
I	46/136 (33,8%)	38,64 [22,96; NA]	28/132 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,10; 3,28] p=0,0212	1,59 [1,06; 2,39] p=0,0237	12,60% [2,00%; 23,20%] p=0,0194	1,23 [0,77; 1,98] p=0,3886
II	15/60 (25,0%)	NA [23,16; NA]	14/65 (21,5%)	NA [11,24; NA]	1,21 [0,53; 2,79] p=0,6482	1,16 [0,61; 2,20] p=0,6472	3,50% [-11,40%; 18,30%] p=0,6473	0,66 [0,31; 1,38] p=0,2675
III	3/12 (25,0%)	NA [2,69; NA]	7/14 (50,0%)	2,96 [2,10; NA]	0,33 [0,06; 1,78] p=0,2002	0,50 [0,17; 1,52] p=0,2215	-25,00% [-60,90%; 10,90%] p=0,1718	0,27 [0,07; 1,08] p=0,0635
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2453								
Ja	14/44 (31,8%)	23,16 [8,94; NA]	11/35 (31,4%)	16,62 [2,92; NA]	1,02 [0,39; 2,65] p=0,9707	1,01 [0,53; 1,95] p=0,9705	0,40% [-20,20%; 21,00%] p=0,9705	0,60 [0,27; 1,34] p=0,2158
Nein	50/164 (30,5%)	38,64 [33,64; NA]	38/176 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,98; 2,60] p=0,0616	1,41 [0,98; 2,03] p=0,0633	8,90% [-0,40%; 18,20%] p=0,0609	0,98 [0,64; 1,50] p=0,9210
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,5991								
Niedrig	41/126 (32,5%)	NA [23,16; NA]	33/129 (25,6%)	NA [19,52; NA]	1,40 [0,81; 2,42] p=0,2218	1,27 [0,86; 1,87] p=0,2231	7,00% [-4,20%; 18,10%] p=0,2200	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6231
Intermediär	17/52 (32,7%)	38,64 [11,99; NA]	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,83; 5,02] p=0,1192	1,70 [0,86; 3,36] p=0,1261	13,50% [-3,20%; 30,10%] p=0,1131	1,11 [0,50; 2,45] p=0,7935

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	6/30 (20,0%)	NA [9,07; NA]	6/30 (20,0%)	NA [2,92; NA]	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	1,00 [0,36; 2,75] p=1,0000	0,00% [-20,20%; 20,20%] p=1,0000	0,81 [0,26; 2,53] p=0,7165
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2678								
IgG	39/100 (39,0%)	22,96 [11,99; NA]	30/98 (30,6%)	NA [11,24; NA]	1,45 [0,81; 2,61] p=0,2167	1,27 [0,87; 1,87] p=0,2187	8,40% [-4,80%; 21,60%] p=0,2135	0,89 [0,55; 1,44] p=0,6422
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [33,64; NA]	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,10; 1,89] p=0,2669	0,50 [0,14; 1,76] p=0,2794	-9,80% [-26,40%; 6,80%] p=0,2487	0,46 [0,12; 1,79] p=0,2607
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5421								
Hochrisiko	36/123 (29,3%)	38,64 [33,64; NA]	30/132 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,80; 2,47] p=0,2343	1,29 [0,85; 1,96] p=0,2352	6,50% [-4,20%; 17,30%] p=0,2334	0,85 [0,52; 1,40] p=0,5254
Standardrisiko	23/69 (33,3%)	NA [17,02; NA]	18/70 (25,7%)	NA [17,54; NA]	1,44 [0,69; 3,01] p=0,3264	1,30 [0,77; 2,18] p=0,3275	7,60% [-7,50%; 22,70%] p=0,3233	1,02 [0,55; 1,90] p=0,9451
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5000								
≤30%	41/133 (30,8%)	NA [33,64; NA]	32/121 (26,4%)	NA [17,54; NA]	1,24 [0,72; 2,14] p=0,4419	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4426	4,40% [-6,70%; 15,50%] p=0,4395	0,83 [0,52; 1,32] p=0,4346
>30% – <60%	13/31 (41,9%)	13,80 [6,70; NA]	9/44 (20,5%)	NA [5,78; NA]	2,81 [1,01; 7,81] p=0,0457	2,05 [1,00; 4,19] p=0,0490	21,50% [0,40%; 42,50%] p=0,0457	1,48 [0,63; 3,47] p=0,3678
≥60%	10/42 (23,8%)	38,64 [16,85; NA]	8/43 (18,6%)	NA [5,75; NA]	1,37 [0,48; 3,89] p=0,5594	1,28 [0,56; 2,92] p=0,5587	5,20% [-12,20%; 22,60%] p=0,5567	0,79 [0,30; 2,07] p=0,6346
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2150								
<60 ml/min/1,73 m ²	7/27 (25,9%)	NA [9,72; NA]	12/43 (27,9%)	19,52 [5,78; NA]	0,90 [0,30; 2,69] p=0,8571	0,93 [0,42; 2,06] p=0,8565	-2,00% [-23,30%; 19,30%] p=0,8552	0,57 [0,22; 1,46] p=0,2412

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	57/181 (31,5%)	38,64 [33,64; NA]	37/168 (22,0%)	NA [NA; NA]	1,63 [1,01; 2,63] p=0,0467	1,43 [1,00; 2,04] p=0,0493	9,50% [0,20%; 18,70%] p=0,0442	1,04 [0,68; 1,57] p=0,8612
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6384								
Normal	53/184 (28,8%)	NA [33,64; NA]	37/171 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,90; 2,38] p=0,1214	1,33 [0,92; 1,92] p=0,1241	7,20% [-1,80%; 16,20%] p=0,1184	0,99 [0,65; 1,50] p=0,9466
Beeinträchtigt	11/24 (45,8%)	22,83 [6,14; NA]	12/40 (30,0%)	16,62 [2,99; NA]	1,97 [0,69; 5,64] p=0,2048	1,53 [0,80; 2,91] p=0,1963	15,80% [-8,60%; 40,30%] p=0,2048	0,76 [0,33; 1,76] p=0,5208
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,6234								
Ja	35/103 (34,0%)	38,64 [16,85; NA]	23/96 (24,0%)	NA [6,21; NA]	1,63 [0,88; 3,04] p=0,1210	1,42 [0,91; 2,22] p=0,1251	10,00% [-2,50%; 22,50%] p=0,1164	0,79 [0,46; 1,34] p=0,3752
Nein	29/105 (27,6%)	NA [33,64; NA]	26/115 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,71; 2,41] p=0,3924	1,22 [0,77; 1,93] p=0,3922	5,00% [-6,50%; 16,50%] p=0,3919	0,99 [0,58; 1,68] p=0,9593
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0131								
Ja	12/50 (24,0%)	38,64 [11,93; 38,64]	14/46 (30,4%)	3,91 [2,89; NA]	0,72 [0,29; 1,78] p=0,4808	0,79 [0,41; 1,52] p=0,4798	-6,40% [-24,20%; 11,40%] p=0,4787	0,42 [0,19; 0,95] p=0,0377
Nein	52/158 (32,9%)	NA [27,89; NA]	35/165 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,11; 3,00] p=0,0180	1,55 [1,07; 2,24] p=0,0196	11,70% [2,10%; 21,30%] p=0,0172	1,14 [0,74; 1,76] p=0,5433
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0089								
Ja	8/30 (26,7%)	38,64 [11,93; 38,64]	11/33 (33,3%)	3,25 [2,89; NA]	0,73 [0,25; 2,15] p=0,5678	0,80 [0,37; 1,72] p=0,5674	-6,70% [-29,20%; 15,90%] p=0,5625	0,29 [0,11; 0,78] p=0,0139

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	56/178 (31,5%)	NA [33,64; NA]	38/178 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,05; 2,73] p=0,0307	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0326	10,10% [1,00%; 19,20%] p=0,0294	1,11 [0,73; 1,68] p=0,6161
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9824								
Ja	64/203 (31,5%)	38,64 [33,64; NA]	47/205 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,55 [1,00; 2,40] p=0,0513	1,38 [1,00; 1,90] p=0,0530	8,60% [0,00%; 17,20%] p=0,0500	0,95 [0,65; 1,40] p=0,8103
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [1,58; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833	NA [NA; NA] p=0,9978
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,5019								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [2,50; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,54; NA]	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	2,50 [0,27; 22,86] p=0,4171	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049	1,88 [0,17; 20,82] p=0,6053
Nein	62/200 (31,0%)	38,64 [33,64; NA]	48/201 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,92; 2,23] p=0,1106	1,30 [0,94; 1,79] p=0,1122	7,10% [-1,60%; 15,80%] p=0,1090	0,90 [0,61; 1,31] p=0,5703
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,0033								
Ja	11/51 (21,6%)	38,64 [16,82; NA]	17/54 (31,5%)	NA [2,89; NA]	0,60 [0,25; 1,44] p=0,2532	0,69 [0,36; 1,32] p=0,2576	-9,90% [-26,70%; 6,80%] p=0,2463	0,40 [0,18; 0,88] p=0,0232
Nein	53/157 (33,8%)	NA [23,16; NA]	32/157 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,99 [1,20; 3,31] p=0,0077	1,66 [1,13; 2,42] p=0,0091	13,40% [3,70%; 23,10%] p=0,0070	1,24 [0,80; 1,92] p=0,3447
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,3058								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [2,50; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,54; NA]	6,00 [0,39; 92,28] p=0,1859	4,00 [0,47; 34,24] p=0,2057	30,00% [-16,80%; 76,80%] p=0,2089	2,93 [0,27; 32,44] p=0,3807

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	62/203 (30,5%)	38,64 [33,64; NA]	48/201 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,90; 2,18] p=0,1331	1,28 [0,93; 1,77] p=0,1347	6,70% [-2,00%; 15,30%] p=0,1314	0,89 [0,60; 1,29] p=0,5306
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,0113								
Ja	11/48 (22,9%)	38,64 [16,82; NA]	15/50 (30,0%)	3,91 [2,89; NA]	0,69 [0,28; 1,72] p=0,4296	0,76 [0,39; 1,49] p=0,4305	-7,10% [-24,50%; 10,30%] p=0,4249	0,43 [0,19; 0,97] p=0,0411
Nein	53/160 (33,1%)	NA [27,89; NA]	34/161 (21,1%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,12; 3,06] p=0,0157	1,57 [1,08; 2,27] p=0,0174	12,00% [2,40%; 21,60%] p=0,0146	1,17 [0,76; 1,80] p=0,4804
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5307								
0	34/114 (29,8%)	NA [38,64; NA]	25/121 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,90; 2,96] p=0,1062	1,44 [0,92; 2,26] p=0,1087	9,20% [-1,90%; 20,20%] p=0,1047	1,03 [0,61; 1,74] p=0,9137
≥1	30/94 (31,9%)	33,64 [14,39; NA]	24/90 (26,7%)	NA [11,24; NA]	1,29 [0,68; 2,44] p=0,4358	1,20 [0,76; 1,88] p=0,4362	5,20% [-7,90%; 18,40%] p=0,4332	0,81 [0,47; 1,39] p=0,4433
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8980								
Männlich	40/116 (34,5%)	38,64 [22,96; NA]	29/124 (23,4%)	NA [17,54; NA]	1,72 [0,98; 3,03] p=0,0582	1,47 [0,98; 2,21] p=0,0605	11,10% [-0,30%; 22,50%] p=0,0568	0,91 [0,56; 1,48] p=0,7018
Weiblich	24/92 (26,1%)	NA [23,16; NA]	20/87 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,60; 2,34] p=0,6313	1,14 [0,68; 1,90] p=0,6310	3,10% [-9,50%; 15,70%] p=0,6297	0,92 [0,51; 1,67] p=0,7847

Tabelle 4-225 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Soziale Funktion) – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	108/208 (51,9%)	6,14 [3,84; 12,88]	103/211 (48,8%)	5,98 [2,99; 12,22]	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5280	1,06 [0,88; 1,28] p=0,5270	3,10% [-6,50%; 12,60%] p=0,5267	1,00 [0,76; 1,32] p=0,9922
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6823								
Weiß	82/157 (52,2%)	6,34 [3,84; 16,79]	72/157 (45,9%)	6,57 [2,56; NA]	1,29 [0,83; 2,01] p=0,2597	1,14 [0,91; 1,43] p=0,2602	6,40% [-4,70%; 17,40%] p=0,2580	1,01 [0,74; 1,40] p=0,9301
Andere	26/51 (51,0%)	4,43 [2,56; NA]	31/54 (57,4%)	3,06 [1,97; 11,20]	0,77 [0,36; 1,67] p=0,5108	0,89 [0,62; 1,26] p=0,5107	-6,40% [-25,50%; 12,60%] p=0,5080	0,88 [0,52; 1,49] p=0,6277
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2439								
Europa	67/128 (52,3%)	6,14 [3,84; 11,83]	67/129 (51,9%)	5,68 [2,07; 11,20]	1,02 [0,62; 1,66] p=0,9482	1,01 [0,80; 1,27] p=0,9481	0,40% [-11,80%; 12,60%] p=0,9481	0,90 [0,64; 1,27] p=0,5454
Nordamerika	17/32 (53,1%)	4,60 [0,36; NA]	10/32 (31,3%)	23,13 [8,44; NA]	2,49 [0,90; 6,92] p=0,0788	1,70 [0,93; 3,12] p=0,0873	21,90% [-1,70%; 45,50%] p=0,0692	1,78 [0,81; 3,90] p=0,1488
Andere	24/48 (50,0%)	17,41 [2,73; NA]	26/50 (52,0%)	6,57 [1,94; NA]	0,92 [0,42; 2,04] p=0,8438	0,96 [0,65; 1,42] p=0,8432	-2,00% [-21,80%; 17,80%] p=0,8430	0,81 [0,47; 1,42] p=0,4701
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9931								
PVd	11/26 (42,3%)	6,37 [2,17; NA]	11/28 (39,3%)	5,45 [1,58; NA]	1,13 [0,38; 3,36] p=0,8230	1,08 [0,57; 2,05] p=0,8213	3,00% [-23,20%; 29,20%] p=0,8213	1,01 [0,43; 2,37] p=0,9771
DPd	97/182 (53,3%)	6,14 [3,84; 16,79]	92/183 (50,3%)	5,98 [2,79; 16,72]	1,13 [0,75; 1,70] p=0,5638	1,06 [0,87; 1,29] p=0,5635	3,00% [-7,20%; 13,30%] p=0,5631	0,96 [0,72; 1,28] p=0,8049

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: $p=0,0792$								
1	41/68 (60,3%)	3,91 [2,50; 11,07]	34/68 (50,0%)	5,98 [2,07; NA]	1,52 [0,77; 3,00] $p=0,2292$	1,21 [0,89; 1,64] $p=0,2306$	10,30% [-6,30%; 26,90%] $p=0,2250$	1,36 [0,86; 2,14] $p=0,1877$
2 oder 3	67/140 (47,9%)	7,79 [3,84; NA]	69/143 (48,3%)	5,98 [2,14; 11,20]	0,98 [0,62; 1,57] $p=0,9471$	0,99 [0,78; 1,26] $p=0,9470$	-0,40% [-12,00%; 11,20%] $p=0,9470$	0,81 [0,58; 1,14] $p=0,2357$
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: $p=0,2156$								
I	78/136 (57,4%)	6,14 [3,52; 11,83]	66/132 (50,0%)	6,50 [2,10; 34,00]	1,34 [0,83; 2,18] $p=0,2283$	1,15 [0,92; 1,44] $p=0,2296$	7,40% [-4,60%; 19,30%] $p=0,2262$	1,09 [0,79; 1,52] $p=0,5961$
II	24/60 (40,0%)	6,21 [3,06; NA]	32/65 (49,2%)	5,72 [1,97; 6,93]	0,69 [0,34; 1,40] $p=0,3018$	0,81 [0,55; 1,21] $p=0,3043$	-9,20% [-26,60%; 8,10%] $p=0,2973$	0,66 [0,39; 1,14] $p=0,1394$
III	6/12 (50,0%)	5,62 [0,20; NA]	5/14 (35,7%)	12,22 [1,08; NA]	1,80 [0,37; 8,68] $p=0,4711$	1,40 [0,57; 3,45] $p=0,4648$	14,30% [-23,50%; 52,10%] $p=0,4591$	1,29 [0,39; 4,25] $p=0,6705$
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: $p=0,6544$								
Ja	21/44 (47,7%)	6,37 [2,23; 18,63]	14/35 (40,0%)	6,57 [1,68; NA]	1,37 [0,56; 3,36] $p=0,4950$	1,19 [0,72; 1,99] $p=0,4974$	7,70% [-14,20%; 29,70%] $p=0,4899$	1,13 [0,57; 2,25] $p=0,7191$
Nein	87/164 (53,0%)	6,14 [3,84; 18,23]	89/176 (50,6%)	5,98 [2,99; 12,22]	1,10 [0,72; 1,69] $p=0,6479$	1,05 [0,85; 1,29] $p=0,6472$	2,50% [-8,10%; 13,10%] $p=0,6473$	0,94 [0,69; 1,26] $p=0,6628$
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: $p=0,7924$								
Niedrig	71/126 (56,3%)	5,78 [3,38; 12,88]	66/129 (51,2%)	5,88 [2,56; 23,13]	1,23 [0,75; 2,02] $p=0,4072$	1,10 [0,88; 1,38] $p=0,4068$	5,20% [-7,00%; 17,40%] $p=0,4056$	1,02 [0,73; 1,43] $p=0,9094$
Intermediär	25/52 (48,1%)	7,26 [3,12; NA]	24/52 (46,2%)	5,98 [1,97; NA]	1,08 [0,50; 2,33] $p=0,8450$	1,04 [0,69; 1,57] $p=0,8443$	1,90% [-17,30%; 21,10%] $p=0,8442$	0,91 [0,52; 1,60] $p=0,7414$

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	12/30 (40,0%)	5,62 [2,17; NA]	13/30 (43,3%)	6,31 [1,08; NA]	0,87 [0,31; 2,44] p=0,7951	0,92 [0,51; 1,68] p=0,7936	-3,30% [-28,30%; 21,60%] p=0,7933	0,87 [0,39; 1,92] p=0,7254
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2852								
IgG	54/100 (54,0%)	6,37 [3,84; 17,41]	46/98 (46,9%)	8,44 [5,88; NA]	1,33 [0,76; 2,32] p=0,3216	1,15 [0,87; 1,52] p=0,3224	7,10% [-6,80%; 21,00%] p=0,3192	1,12 [0,75; 1,66] p=0,5812
Nicht-IgG	11/31 (35,5%)	NA [2,76; NA]	17/36 (47,2%)	6,93 [1,22; NA]	0,61 [0,23; 1,65] p=0,3350	0,75 [0,42; 1,35] p=0,3400	-11,70% [-35,20%; 11,70%] p=0,3264	0,73 [0,34; 1,56] p=0,4150
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3438								
Hochrisiko	65/123 (52,8%)	4,60 [3,38; 17,41]	67/132 (50,8%)	3,06 [2,04; 22,54]	1,09 [0,67; 1,78] p=0,7393	1,04 [0,82; 1,32] p=0,7387	2,10% [-10,20%; 14,40%] p=0,7387	0,92 [0,66; 1,30] p=0,6524
Standardrisiko	36/69 (52,2%)	6,37 [3,12; NA]	31/70 (44,3%)	11,20 [5,88; NA]	1,37 [0,70; 2,67] p=0,3538	1,18 [0,83; 1,67] p=0,3538	7,90% [-8,70%; 24,50%] p=0,3506	1,19 [0,73; 1,92] p=0,4887
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5228								
≤30%	76/133 (57,1%)	4,43 [3,06; 7,82]	64/121 (52,9%)	5,88 [2,07; 12,22]	1,19 [0,72; 1,95] p=0,4972	1,08 [0,86; 1,35] p=0,4978	4,30% [-8,00%; 16,50%] p=0,4962	1,03 [0,73; 1,43] p=0,8776
>30% – <60%	11/31 (35,5%)	NA [9,04; NA]	18/44 (40,9%)	6,57 [1,97; NA]	0,79 [0,31; 2,05] p=0,6370	0,87 [0,48; 1,57] p=0,6381	-5,40% [-27,70%; 16,80%] p=0,6326	0,61 [0,29; 1,30] p=0,1994
≥60%	19/42 (45,2%)	6,11 [2,17; NA]	19/43 (44,2%)	5,98 [1,28; NA]	1,04 [0,44; 2,45] p=0,9228	1,02 [0,64; 1,64] p=0,9223	1,10% [-20,10%; 22,20%] p=0,9223	0,98 [0,52; 1,86] p=0,9565
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0803								
<60 ml/min/1,73 m ²	11/27 (40,7%)	NA [1,05; NA]	25/43 (58,1%)	2,04 [1,22; 5,98]	0,49 [0,19; 1,32] p=0,1593	0,70 [0,42; 1,18] p=0,1808	-17,40% [-41,10%; 6,30%] p=0,1499	0,61 [0,30; 1,25] p=0,1760

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	97/181 (53,6%)	6,11 [3,71; 11,83]	78/168 (46,4%)	8,44 [3,02; 27,73]	1,33 [0,88; 2,03] p=0,1818	1,15 [0,93; 1,43] p=0,1838	7,20% [-3,30%; 17,60%] p=0,1800	1,08 [0,80; 1,46] p=0,6113
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0675								
Normal	95/184 (51,6%)	6,37 [3,91; 17,41]	90/171 (52,6%)	5,72 [2,10; 11,20]	0,96 [0,63; 1,46] p=0,8506	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8503	-1,00% [-11,40%; 9,40%] p=0,8503	0,87 [0,65; 1,16] p=0,3303
Beeinträchtigt	13/24 (54,2%)	3,52 [1,15; NA]	13/40 (32,5%)	NA [5,91; NA]	2,46 [0,87; 6,95] p=0,0900	1,67 [0,93; 2,97] p=0,0836	21,70% [-3,00%; 46,30%] p=0,0850	1,94 [0,90; 4,18] p=0,0935
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5406								
Ja	47/103 (45,6%)	7,79 [2,76; NA]	38/96 (39,6%)	8,44 [5,45; NA]	1,28 [0,73; 2,25] p=0,3900	1,15 [0,83; 1,59] p=0,3909	6,00% [-7,70%; 19,80%] p=0,3876	1,12 [0,73; 1,72] p=0,5989
Nein	61/105 (58,1%)	5,78 [3,84; 12,88]	65/115 (56,5%)	3,06 [2,04; 16,72]	1,07 [0,63; 1,82] p=0,8141	1,03 [0,82; 1,29] p=0,8136	1,60% [-11,50%; 14,70%] p=0,8136	0,88 [0,62; 1,25] p=0,4852
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8262								
Ja	25/50 (50,0%)	3,84 [2,30; 9,36]	19/46 (41,3%)	3,19 [1,68; 8,67]	1,42 [0,63; 3,19] p=0,3955	1,21 [0,78; 1,88] p=0,3970	8,70% [-11,20%; 28,60%] p=0,3909	1,00 [0,54; 1,84] p=0,9970
Nein	83/158 (52,5%)	7,26 [3,94; 18,63]	84/165 (50,9%)	6,31 [2,79; 22,54]	1,07 [0,69; 1,65] p=0,7709	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7705	1,60% [-9,30%; 12,50%] p=0,7705	0,94 [0,70; 1,28] p=0,7164
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9972								
Ja	14/30 (46,7%)	3,68 [0,33; NA]	14/33 (42,4%)	3,19 [1,15; NA]	1,19 [0,44; 3,21] p=0,7371	1,10 [0,63; 1,91] p=0,7349	4,20% [-20,30%; 28,80%] p=0,7349	1,07 [0,50; 2,26] p=0,8679

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	94/178 (52,8%)	6,37 [3,91; 17,41]	89/178 (50,0%)	6,57 [2,99; 22,54]	1,12 [0,74; 1,70] p=0,5965	1,06 [0,86; 1,29] p=0,5962	2,80% [-7,60%; 13,20%] p=0,5958	0,96 [0,72; 1,29] p=0,8054
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,4752								
Ja	106/203 (52,2%)	6,21 [3,84; 12,88]	101/205 (49,3%)	5,98 [2,79; 12,22]	1,13 [0,76; 1,66] p=0,5519	1,06 [0,88; 1,28] p=0,5516	2,90% [-6,70%; 12,60%] p=0,5512	0,96 [0,73; 1,26] p=0,7601
Nein	2/5 (40,0%)	3,35 [0,16; NA]	2/6 (33,3%)	6,50 [2,56; 6,50]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,20 [0,25; 5,71] p=0,8188	6,70% [-50,50%; 63,80%] p=0,8192	1,04 [0,14; 7,71] p=0,9727
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,3943								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [0,16; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,12; NA]	0,33 [0,03; 4,04] p=0,3885	0,42 [0,05; 3,28] p=0,4056	-17,50% [-54,00%; 19,00%] p=0,3473	0,43 [0,04; 4,11] p=0,4612
Nein	107/200 (53,5%)	5,78 [3,71; 11,07]	100/201 (49,8%)	5,98 [2,79; 12,19]	1,16 [0,79; 1,72] p=0,4532	1,07 [0,89; 1,30] p=0,4530	3,70% [-6,00%; 13,50%] p=0,4523	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8725
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,8412								
Ja	25/51 (49,0%)	3,84 [2,56; NA]	22/54 (40,7%)	5,45 [1,91; NA]	1,40 [0,65; 3,03] p=0,3961	1,20 [0,79; 1,84] p=0,3951	8,30% [-10,70%; 27,30%] p=0,3924	1,01 [0,56; 1,81] p=0,9781
Nein	83/157 (52,9%)	7,03 [3,91; 18,23]	81/157 (51,6%)	6,31 [2,33; 22,54]	1,05 [0,68; 1,64] p=0,8215	1,02 [0,83; 1,27] p=0,8212	1,30% [-9,80%; 12,30%] p=0,8212	0,95 [0,70; 1,29] p=0,7517
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9706								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,12; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-30,00% [-58,40%; -1,60%] p=0,0384	NA [NA; NA] p=0,9973

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	108/203 (53,2%)	5,78 [3,71; 11,07]	100/201 (49,8%)	5,98 [2,79; 12,19]	1,15 [0,78; 1,70] p=0,4883	1,07 [0,89; 1,29] p=0,4882	3,50% [-6,30%; 13,20%] p=0,4875	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8831
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9755								
Ja	24/48 (50,0%)	3,84 [2,56; NA]	21/50 (42,0%)	5,45 [1,68; NA]	1,38 [0,62; 3,06] p=0,4293	1,19 [0,77; 1,83] p=0,4283	8,00% [-11,70%; 27,70%] p=0,4256	0,98 [0,54; 1,78] p=0,9495
Nein	84/160 (52,5%)	7,03 [3,91; 18,23]	82/161 (50,9%)	6,31 [2,56; 22,54]	1,06 [0,69; 1,65] p=0,7789	1,03 [0,83; 1,27] p=0,7786	1,60% [-9,40%; 12,50%] p=0,7786	0,96 [0,71; 1,30] p=0,7995
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3322								
0	60/114 (52,6%)	6,34 [3,71; 23,46]	62/121 (51,2%)	5,91 [2,04; 16,72]	1,06 [0,63; 1,76] p=0,8313	1,03 [0,80; 1,31] p=0,8309	1,40% [-11,40%; 14,20%] p=0,8310	0,85 [0,59; 1,21] p=0,3716
≥1	48/94 (51,1%)	5,72 [2,73; 16,79]	41/90 (45,6%)	6,50 [2,79; NA]	1,25 [0,70; 2,23] p=0,4561	1,12 [0,83; 1,51] p=0,4563	5,50% [-8,90%; 19,90%] p=0,4541	1,16 [0,76; 1,76] p=0,4942
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6581								
Männlich	62/116 (53,4%)	6,37 [3,35; 18,23]	62/124 (50,0%)	5,98 [2,56; 16,72]	1,15 [0,69; 1,91] p=0,5940	1,07 [0,84; 1,36] p=0,5930	3,40% [-9,20%; 16,10%] p=0,5929	0,92 [0,64; 1,31] p=0,6269
Weiblich	46/92 (50,0%)	5,72 [3,52; NA]	41/87 (47,1%)	5,98 [2,07; NA]	1,12 [0,62; 2,02] p=0,7014	1,06 [0,78; 1,44] p=0,7010	2,90% [-11,80%; 17,50%] p=0,7005	1,06 [0,70; 1,63] p=0,7697

Tabelle 4-226 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Soziale Funktion) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	59/208 (28,4%)	NA [NA; NA]	49/211 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,85; 2,04] p=0,2234	1,23 [0,88; 1,70] p=0,2240	5,20% [-3,20%; 13,60%] p=0,2221	0,94 [0,64; 1,38] p=0,7603
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7339								
Weiß	46/157 (29,3%)	NA [NA; NA]	36/157 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,84; 2,31] p=0,1996	1,28 [0,88; 1,86] p=0,2012	6,40% [-3,30%; 16,10%] p=0,1977	0,96 [0,62; 1,49] p=0,8608
Andere	13/51 (25,5%)	NA [29,14; NA]	13/54 (24,1%)	NA [8,74; NA]	1,08 [0,45; 2,62] p=0,8672	1,06 [0,54; 2,06] p=0,8666	1,40% [-15,10%; 17,90%] p=0,8666	0,83 [0,38; 1,81] p=0,6443
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6581								
Europa	37/128 (28,9%)	NA [29,14; NA]	30/129 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,77; 2,35] p=0,3032	1,24 [0,82; 1,88] p=0,3041	5,70% [-5,10%; 16,40%] p=0,3014	0,95 [0,58; 1,53] p=0,8217
Nordamerika	9/32 (28,1%)	NA [7,36; NA]	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,62; 7,20] p=0,2301	1,80 [0,68; 4,78] p=0,2384	12,50% [-7,50%; 32,50%] p=0,2211	1,41 [0,47; 4,23] p=0,5396
Andere	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	14/50 (28,0%)	NA [9,33; NA]	0,95 [0,39; 2,32] p=0,9195	0,97 [0,51; 1,84] p=0,9191	-0,90% [-18,60%; 16,80%] p=0,9191	0,74 [0,35; 1,58] p=0,4356
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9742								
PVd	6/26 (23,1%)	NA [4,04; NA]	5/28 (17,9%)	NA [5,72; NA]	1,38 [0,36; 5,21] p=0,6373	1,29 [0,45; 3,73] p=0,6354	5,20% [-16,30%; 26,70%] p=0,6346	1,02 [0,31; 3,35] p=0,9740
DPd	53/182 (29,1%)	NA [NA; NA]	44/183 (24,0%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,81; 2,07] p=0,2729	1,21 [0,86; 1,71] p=0,2737	5,10% [-4,00%; 14,10%] p=0,2715	0,93 [0,62; 1,38] p=0,7060

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,3165								
1	21/68 (30,9%)	NA [22,96; NA]	15/68 (22,1%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,73; 3,41] p=0,2453	1,40 [0,79; 2,48] p=0,2481	8,80% [-5,90%; 23,60%] p=0,2412	1,21 [0,63; 2,36] p=0,5676
2 oder 3	38/140 (27,1%)	NA [NA; NA]	34/143 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,70; 2,04] p=0,5163	1,14 [0,77; 1,70] p=0,5161	3,40% [-6,80%; 13,50%] p=0,5155	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3847
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6911								
I	38/136 (27,9%)	NA [NA; NA]	30/132 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,76; 2,29] p=0,3277	1,23 [0,81; 1,86] p=0,3287	5,20% [-5,20%; 15,60%] p=0,3254	1,01 [0,63; 1,64] p=0,9551
II	19/60 (31,7%)	NA [9,82; NA]	19/65 (29,2%)	NA [3,15; NA]	1,12 [0,52; 2,40] p=0,7683	1,08 [0,64; 1,84] p=0,7674	2,40% [-13,70%; 18,60%] p=0,7675	0,71 [0,37; 1,34] p=0,2895
III	2/12 (16,7%)	NA [2,56; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213	NA [NA; NA] NA
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,9758								
Ja	13/44 (29,5%)	29,67 [3,81; NA]	8/35 (22,9%)	9,33 [2,96; NA]	1,42 [0,51; 3,93] p=0,5066	1,29 [0,60; 2,77] p=0,5084	6,70% [-12,70%; 26,10%] p=0,4986	0,79 [0,32; 1,96] p=0,6121
Nein	46/164 (28,0%)	NA [NA; NA]	41/176 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,79; 2,09] p=0,3162	1,20 [0,84; 1,73] p=0,3164	4,80% [-4,50%; 14,00%] p=0,3158	0,92 [0,60; 1,41] p=0,7025
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,4479								
Niedrig	32/126 (25,4%)	NA [NA; NA]	33/129 (25,6%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,56; 1,74] p=0,9731	0,99 [0,65; 1,51] p=0,9730	-0,20% [-10,90%; 10,50%] p=0,9730	0,77 [0,47; 1,26] p=0,2989
Intermediär	19/52 (36,5%)	NA [9,13; NA]	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	2,15 [0,90; 5,14] p=0,0849	1,73 [0,92; 3,26] p=0,0918	15,40% [-1,80%; 32,50%] p=0,0789	1,33 [0,63; 2,82] p=0,4492

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	8/30 (26,7%)	NA [8,41; NA]	5/30 (16,7%)	NA [9,33; NA]	1,82 [0,52; 6,38] p=0,3512	1,60 [0,59; 4,33] p=0,3551	10,00% [-10,70%; 30,70%] p=0,3436	0,99 [0,32; 3,05] p=0,9799
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8813								
IgG	30/100 (30,0%)	NA [29,14; NA]	22/98 (22,4%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,78; 2,80] p=0,2285	1,34 [0,83; 2,15] p=0,2309	7,60% [-4,70%; 19,80%] p=0,2252	1,12 [0,65; 1,95] p=0,6781
Nicht-IgG	8/31 (25,8%)	NA [8,94; NA]	7/36 (19,4%)	NA [18,23; NA]	1,44 [0,46; 4,56] p=0,5364	1,33 [0,54; 3,24] p=0,5346	6,40% [-13,70%; 26,50%] p=0,5352	1,20 [0,43; 3,31] p=0,7288
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3144								
Hochrisiko	39/123 (31,7%)	NA [29,14; NA]	36/132 (27,3%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,72; 2,12] p=0,4383	1,16 [0,80; 1,70] p=0,4379	4,40% [-6,80%; 15,60%] p=0,4376	0,84 [0,54; 1,33] p=0,4672
Standardrisiko	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,75; 3,88] p=0,2016	1,52 [0,79; 2,92] p=0,2058	8,90% [-4,70%; 22,60%] p=0,1978	1,29 [0,62; 2,69] p=0,4890
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,1292								
≤30%	39/133 (29,3%)	NA [NA; NA]	32/121 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,67; 2,00] p=0,6105	1,11 [0,74; 1,65] p=0,6105	2,90% [-8,20%; 13,90%] p=0,6091	0,87 [0,55; 1,40] p=0,5688
>30% – <60%	6/31 (19,4%)	NA [29,67; NA]	11/44 (25,0%)	NA [5,72; NA]	0,72 [0,23; 2,21] p=0,5679	0,77 [0,32; 1,87] p=0,5696	-5,60% [-24,50%; 13,30%] p=0,5582	0,48 [0,17; 1,33] p=0,1606
≥60%	13/42 (31,0%)	NA [8,97; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	3,41 [1,09; 10,64] p=0,0302	2,66 [1,04; 6,81] p=0,0411	19,30% [2,40%; 36,30%] p=0,0254	2,10 [0,75; 5,92] p=0,1579
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0611								
<60 ml/min/1,73 m ²	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	9/43 (20,9%)	NA [9,33; NA]	0,30 [0,06; 1,52] p=0,1330	0,35 [0,08; 1,52] p=0,1616	-13,50% [-29,20%; 2,10%] p=0,0907	0,25 [0,05; 1,18] p=0,0810

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	57/181 (31,5%)	NA [29,67; NA]	40/168 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,92; 2,36] p=0,1100	1,32 [0,94; 1,87] p=0,1126	7,70% [-1,70%; 17,00%] p=0,1070	1,04 [0,69; 1,56] p=0,8481
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2221								
Normal	51/184 (27,7%)	NA [NA; NA]	43/171 (25,1%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,71; 1,83] p=0,5838	1,10 [0,78; 1,56] p=0,5838	2,60% [-6,60%; 11,70%] p=0,5827	0,84 [0,56; 1,27] p=0,4172
Beeinträchtigt	8/24 (33,3%)	NA [3,52; NA]	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]	2,83 [0,84; 9,54] p=0,0884	2,22 [0,88; 5,63] p=0,0923	18,30% [-3,50%; 40,20%] p=0,1003	1,70 [0,59; 4,90] p=0,3277
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,7689								
Ja	24/103 (23,3%)	NA [NA; NA]	16/96 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,75; 3,07] p=0,2444	1,40 [0,79; 2,47] p=0,2477	6,60% [-4,40%; 17,70%] p=0,2395	1,05 [0,56; 1,98] p=0,8882
Nein	35/105 (33,3%)	NA [24,21; NA]	33/115 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,70; 2,20] p=0,4582	1,16 [0,78; 1,73] p=0,4575	4,60% [-7,60%; 16,90%] p=0,4574	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6793
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6849								
Ja	13/50 (26,0%)	NA [7,52; NA]	7/46 (15,2%)	NA [6,24; NA]	1,96 [0,70; 5,45] p=0,1961	1,71 [0,75; 3,91] p=0,2043	10,80% [-5,20%; 26,80%] p=0,1862	1,11 [0,44; 2,81] p=0,8238
Nein	46/158 (29,1%)	NA [NA; NA]	42/165 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,74; 1,96] p=0,4610	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4607	3,70% [-6,10%; 13,40%] p=0,4603	0,89 [0,59; 1,36] p=0,5902
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4218								
Ja	8/30 (26,7%)	NA [3,78; NA]	4/33 (12,1%)	NA [6,24; NA]	2,64 [0,70; 9,89] p=0,1452	2,20 [0,74; 6,57] p=0,1576	14,50% [-4,80%; 33,90%] p=0,1406	1,55 [0,46; 5,19] p=0,4768

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	51/178 (28,7%)	NA [NA; NA]	45/178 (25,3%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,74; 1,90] p=0,4743	1,13 [0,80; 1,60] p=0,4742	3,40% [-5,80%; 12,60%] p=0,4733	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5351
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,8438								
Ja	58/203 (28,6%)	NA [NA; NA]	48/205 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,84; 2,04] p=0,2356	1,22 [0,88; 1,70] p=0,2365	5,20% [-3,30%; 13,70%] p=0,2343	0,93 [0,63; 1,36] p=0,7040
Nein	1/5 (20,0%)	NA [1,71; NA]	1/6 (16,7%)	NA [6,24; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	1,16 [0,07; 18,59] p=0,9192
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9530								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [1,71; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,83; NA]	1,29 [0,07; 24,38] p=0,8705	1,25 [0,09; 17,02] p=0,8670	2,50% [-27,00%; 32,00%] p=0,8681	1,10 [0,07; 17,57] p=0,9486
Nein	58/200 (29,0%)	NA [NA; NA]	48/201 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,83; 2,03] p=0,2457	1,21 [0,87; 1,69] p=0,2466	5,10% [-3,50%; 13,70%] p=0,2444	0,92 [0,63; 1,35] p=0,6781
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9104								
Ja	13/51 (25,5%)	NA [8,90; NA]	10/54 (18,5%)	NA [6,24; NA]	1,50 [0,59; 3,82] p=0,3903	1,38 [0,66; 2,86] p=0,3911	7,00% [-8,90%; 22,80%] p=0,3878	0,89 [0,39; 2,06] p=0,7908
Nein	46/157 (29,3%)	NA [NA; NA]	39/157 (24,8%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,76; 2,07] p=0,3747	1,18 [0,82; 1,70] p=0,3751	4,50% [-5,40%; 14,30%] p=0,3734	0,94 [0,61; 1,44] p=0,7670
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9807								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,83; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9985

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	59/203 (29,1%)	NA [NA; NA]	48/201 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,84; 2,04] p=0,2384	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2394	5,20% [-3,40%; 13,80%] p=0,2368	0,93 [0,64; 1,37] p=0,7270
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,8904								
Ja	12/48 (25,0%)	NA [8,90; NA]	9/50 (18,0%)	NA [18,23; NA]	1,52 [0,57; 4,02] p=0,4010	1,39 [0,64; 2,99] p=0,4019	7,00% [-9,20%; 23,20%] p=0,3980	0,89 [0,37; 2,14] p=0,7955
Nein	47/160 (29,4%)	NA [NA; NA]	40/161 (24,8%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,77; 2,06] p=0,3620	1,18 [0,82; 1,70] p=0,3624	4,50% [-5,20%; 14,20%] p=0,3607	0,94 [0,62; 1,44] p=0,7770
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9463								
0	35/114 (30,7%)	NA [29,67; NA]	31/121 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,73; 2,27] p=0,3873	1,20 [0,80; 1,81] p=0,3872	5,10% [-6,40%; 16,60%] p=0,3863	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7724
≥ 1	24/94 (25,5%)	NA [NA; NA]	18/90 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,69; 2,75] p=0,3728	1,28 [0,74; 2,19] p=0,3741	5,50% [-6,60%; 17,60%] p=0,3695	0,94 [0,51; 1,74] p=0,8376
Soziale Funktion - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7922								
Männlich	33/116 (28,4%)	NA [NA; NA]	26/124 (21,0%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,83; 2,71] p=0,1795	1,36 [0,87; 2,12] p=0,1812	7,50% [-3,40%; 18,40%] p=0,1785	0,97 [0,58; 1,63] p=0,9235
Weiblich	26/92 (28,3%)	NA [29,14; NA]	23/87 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,57; 2,12] p=0,7850	1,07 [0,66; 1,73] p=0,7846	1,80% [-11,20%; 14,90%] p=0,7843	0,89 [0,51; 1,56] p=0,6782

Allgemeiner GesundheitszustandTabelle 4-227 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	112/208 (53,8%)	10,19 [7,59; 17,35]	74/211 (35,1%)	29,34 [8,87; NA]	2,15 [1,46; 3,19] p<0,0001	1,54 [1,23; 1,94] p=0,0002	19,00% [9,60%; 28,50%] p<0,0001	1,26 [0,94; 1,71] p=0,1269
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3425								
Weiß	82/157 (52,2%)	11,96 [7,59; 18,37]	57/157 (36,3%)	29,34 [6,44; NA]	1,92 [1,22; 3,01] p=0,0046	1,44 [1,11; 1,86] p=0,0053	15,90% [5,10%; 26,80%] p=0,0040	1,19 [0,85; 1,67] p=0,3193
Andere	30/51 (58,8%)	10,19 [3,68; 20,86]	17/54 (31,5%)	33,28 [5,68; NA]	3,11 [1,40; 6,92] p=0,0051	1,87 [1,19; 2,95] p=0,0072	27,30% [9,00%; 45,70%] p=0,0035	1,58 [0,87; 2,89] p=0,1336
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4579								
Europa	61/128 (47,7%)	17,35 [9,17; 28,52]	46/129 (35,7%)	33,28 [8,48; NA]	1,64 [1,00; 2,71] p=0,0515	1,34 [1,00; 1,79] p=0,0535	12,00% [0,00%; 24,00%] p=0,0494	1,11 [0,76; 1,64] p=0,5851
Nordamerika	17/32 (53,1%)	8,51 [5,58; NA]	9/32 (28,1%)	29,34 [2,04; NA]	2,90 [1,03; 8,17] p=0,0434	1,89 [0,99; 3,59] p=0,0523	25,00% [1,70%; 48,30%] p=0,0352	1,57 [0,70; 3,53] p=0,2766
Andere	34/48 (70,8%)	6,34 [2,86; 9,36]	19/50 (38,0%)	18,07 [3,42; NA]	3,96 [1,70; 9,22] p=0,0012	1,86 [1,25; 2,77] p=0,0022	32,80% [14,20%; 51,40%] p=0,0005	1,58 [0,90; 2,78] p=0,1113
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0136								
PVd	12/26 (46,2%)	12,19 [3,29; 28,52]	14/28 (50,0%)	2,30 [0,95; NA]	0,86 [0,29; 2,50] p=0,7795	0,92 [0,53; 1,61] p=0,7780	-3,80% [-30,50%; 22,80%] p=0,7773	0,57 [0,25; 1,31] p=0,1890

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
DPd	100/182 (54,9%)	10,19 [7,59; 17,45]	60/183 (32,8%)	33,28 [18,07; NA]	2,50 [1,64; 3,82] p<0,0001	1,68 [1,31; 2,14] p<0,0001	22,20% [12,20%; 32,10%] p<0,0001	1,44 [1,04; 1,98] p=0,0267
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9388								
1	38/68 (55,9%)	9,63 [6,34; 18,43]	28/68 (41,2%)	29,34 [3,48; NA]	1,81 [0,92; 3,57] p=0,0874	1,36 [0,95; 1,93] p=0,0909	14,70% [-1,90%; 31,30%] p=0,0828	1,26 [0,78; 2,06] p=0,3458
2 oder 3	74/140 (52,9%)	11,73 [6,64; 18,37]	46/143 (32,2%)	28,71 [9,27; NA]	2,36 [1,46; 3,83] p=0,0004	1,64 [1,24; 2,19] p=0,0006	20,70% [9,40%; 32,00%] p=0,0003	1,28 [0,89; 1,86] p=0,1866
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,1651								
I	75/136 (55,1%)	11,96 [6,47; 18,37]	45/132 (34,1%)	29,34 [18,07; NA]	2,38 [1,45; 3,89] p=0,0005	1,62 [1,22; 2,14] p=0,0008	21,10% [9,40%; 32,70%] p=0,0004	1,50 [1,03; 2,17] p=0,0336
II	31/60 (51,7%)	10,19 [7,23; 18,43]	22/65 (33,8%)	NA [3,02; NA]	2,09 [1,02; 4,30] p=0,0448	1,53 [1,00; 2,32] p=0,0478	17,80% [0,70%; 34,90%] p=0,0410	0,96 [0,55; 1,67] p=0,8750
III	6/12 (50,0%)	6,50 [0,16; NA]	7/14 (50,0%)	2,00 [0,95; NA]	1,00 [0,21; 4,67] p=1,0000	1,00 [0,46; 2,16] p=1,0000	0,00% [-38,60%; 38,60%] p=1,0000	0,76 [0,25; 2,30] p=0,6224
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,7044								
Ja	27/44 (61,4%)	6,41 [2,27; 10,19]	15/35 (42,9%)	3,02 [1,87; NA]	2,12 [0,86; 5,23] p=0,1037	1,43 [0,91; 2,24] p=0,1169	18,50% [-3,30%; 40,30%] p=0,0963	1,10 [0,57; 2,10] p=0,7770
Nein	85/164 (51,8%)	13,31 [8,31; 22,93]	59/176 (33,5%)	29,34 [18,07; NA]	2,13 [1,38; 3,31] p=0,0007	1,55 [1,20; 2,00] p=0,0008	18,30% [8,00%; 28,70%] p=0,0005	1,26 [0,91; 1,76] p=0,1698
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,2556								
Niedrig	66/126 (52,4%)	17,18 [9,36; 27,89]	49/129 (38,0%)	28,71 [6,01; NA]	1,80 [1,09; 2,96] p=0,0211	1,38 [1,05; 1,82] p=0,0226	14,40% [2,30%; 26,50%] p=0,0196	1,06 [0,73; 1,54] p=0,7568

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	29/52 (55,8%)	7,72 [3,88; 13,11]	15/52 (28,8%)	29,34 [11,63; NA]	3,11 [1,38; 7,01] p=0,0057	1,93 [1,18; 3,16] p=0,0085	26,90% [8,70%; 45,20%] p=0,0039	1,89 [1,01; 3,54] p=0,0454
Hoch	17/30 (56,7%)	3,98 [1,05; 17,35]	10/30 (33,3%)	6,44 [2,04; NA]	2,62 [0,92; 7,46] p=0,0717	1,70 [0,94; 3,08] p=0,0805	23,30% [-1,10%; 47,80%] p=0,0617	1,61 [0,72; 3,57] p=0,2445
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6064								
IgG	55/100 (55,0%)	9,63 [7,59; 18,43]	39/98 (39,8%)	22,50 [6,44; 33,28]	1,85 [1,05; 3,25] p=0,0326	1,38 [1,02; 1,87] p=0,0353	15,20% [1,50%; 29,00%] p=0,0302	1,15 [0,76; 1,74] p=0,5178
Nicht-IgG	13/31 (41,9%)	17,18 [2,76; NA]	15/36 (41,7%)	3,48 [2,37; NA]	1,01 [0,38; 2,68] p=0,9824	1,01 [0,57; 1,77] p=0,9822	0,30% [-23,40%; 24,00%] p=0,9823	0,98 [0,46; 2,07] p=0,9566
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6956								
Hochrisiko	75/123 (61,0%)	8,31 [6,11; 13,11]	47/132 (35,6%)	29,34 [6,01; NA]	2,83 [1,70; 4,70] p<0,0001	1,71 [1,31; 2,24] p<0,0001	25,40% [13,50%; 37,20%] p<0,0001	1,40 [0,97; 2,02] p=0,0723
Standardrisiko	34/69 (49,3%)	12,09 [6,74; 30,16]	25/70 (35,7%)	33,28 [6,21; NA]	1,75 [0,89; 3,45] p=0,1071	1,38 [0,93; 2,05] p=0,1103	13,60% [-2,70%; 29,80%] p=0,1026	1,29 [0,77; 2,16] p=0,3419
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5666								
≤30%	74/133 (55,6%)	12,09 [8,31; 18,37]	49/121 (40,5%)	28,71 [6,01; NA]	1,84 [1,12; 3,04] p=0,0161	1,37 [1,05; 1,79] p=0,0183	15,10% [3,00%; 27,30%] p=0,0146	1,10 [0,77; 1,59] p=0,5942
>30% – <60%	15/31 (48,4%)	17,45 [2,86; NA]	14/44 (31,8%)	18,07 [5,68; NA]	2,01 [0,78; 5,18] p=0,1495	1,52 [0,86; 2,68] p=0,1459	16,60% [-5,80%; 38,90%] p=0,1460	1,22 [0,58; 2,56] p=0,5931
≥60%	21/42 (50,0%)	7,23 [3,58; NA]	11/43 (25,6%)	NA [2,37; NA]	2,91 [1,17; 7,25] p=0,0209	1,96 [1,08; 3,54] p=0,0267	24,40% [4,50%; 44,40%] p=0,0165	1,73 [0,83; 3,59] p=0,1444

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,1645								
<60 ml/min/1,73 m ²	12/27 (44,4%)	17,45 [5,95; NA]	15/43 (34,9%)	NA [2,04; NA]	1,49 [0,56; 4,00] p=0,4271	1,27 [0,71; 2,29] p=0,4187	9,60% [-14,00%; 33,10%] p=0,4260	0,83 [0,38; 1,79] p=0,6283
≥60 ml/min/1,73 m ²	100/181 (55,2%)	10,19 [6,74; 17,18]	59/168 (35,1%)	29,34 [9,27; NA]	2,28 [1,48; 3,51] p=0,0002	1,57 [1,23; 2,01] p=0,0003	20,10% [9,90%; 30,40%] p=0,0001	1,39 [1,00; 1,91] p=0,0483
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3001								
Normal	98/184 (53,3%)	11,34 [7,72; 17,45]	56/171 (32,7%)	29,34 [18,07; NA]	2,34 [1,52; 3,60] p<0,0001	1,63 [1,26; 2,10] p=0,0002	20,50% [10,40%; 30,60%] p<0,0001	1,40 [1,01; 1,95] p=0,0437
Beeinträchtigt	14/24 (58,3%)	6,41 [2,60; 27,89]	18/40 (45,0%)	3,06 [1,97; NA]	1,71 [0,61; 4,76] p=0,3055	1,30 [0,80; 2,10] p=0,2907	13,30% [-11,70%; 38,40%] p=0,2965	0,92 [0,45; 1,87] p=0,8203
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,4355								
Ja	54/103 (52,4%)	8,90 [6,34; 17,45]	28/96 (29,2%)	NA [8,87; NA]	2,68 [1,49; 4,81] p=0,0009	1,80 [1,25; 2,58] p=0,0015	23,30% [10,00%; 36,50%] p=0,0006	1,48 [0,93; 2,34] p=0,0978
Nein	58/105 (55,2%)	12,09 [6,67; 18,43]	46/115 (40,0%)	29,34 [5,65; NA]	1,85 [1,08; 3,16] p=0,0241	1,38 [1,04; 1,83] p=0,0251	15,20% [2,20%; 28,30%] p=0,0222	1,16 [0,79; 1,71] p=0,4604
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3319								
Ja	25/50 (50,0%)	12,19 [5,58; 28,25]	15/46 (32,6%)	NA [2,30; NA]	2,07 [0,90; 4,74] p=0,0859	1,53 [0,93; 2,53] p=0,0934	17,40% [-2,00%; 36,80%] p=0,0786	0,90 [0,45; 1,79] p=0,7658
Nein	87/158 (55,1%)	10,19 [7,23; 17,61]	59/165 (35,8%)	29,34 [9,27; NA]	2,20 [1,41; 3,44] p=0,0005	1,54 [1,20; 1,97] p=0,0007	19,30% [8,60%; 30,00%] p=0,0004	1,34 [0,96; 1,87] p=0,0845

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6276								
Ja	12/30 (40,0%)	13,11 [5,03; NA]	8/33 (24,2%)	NA [2,30; NA]	2,08 [0,71; 6,14] p=0,1831	1,65 [0,78; 3,48] p=0,1880	15,80% [-7,10%; 38,60%] p=0,1761	1,02 [0,40; 2,62] p=0,9700
Nein	100/178 (56,2%)	10,19 [7,23; 17,45]	66/178 (37,1%)	29,34 [8,87; NA]	2,18 [1,42; 3,33] p=0,0003	1,51 [1,20; 1,91] p=0,0004	19,10% [8,90%; 29,30%] p=0,0002	1,31 [0,96; 1,79] p=0,0894
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9298								
Ja	109/203 (53,7%)	11,73 [7,72; 17,45]	71/205 (34,6%)	29,34 [9,27; NA]	2,19 [1,47; 3,26] p=0,0001	1,55 [1,24; 1,95] p=0,0002	19,10% [9,60%; 28,50%] p<0,0001	1,29 [0,96; 1,75] p=0,0942
Nein	3/5 (60,0%)	6,11 [5,58; 6,50]	3/6 (50,0%)	2,30 [0,95; NA]	1,50 [0,14; 16,54] p=0,7518	1,20 [0,41; 3,51] p=0,7392	10,00% [-48,70%; 68,70%] p=0,7384	0,88 [0,17; 4,66] p=0,8789
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,3046								
Ja	4/8 (50,0%)	12,53 [5,58; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,85; NA]	9,00 [0,75; 108,31] p=0,0673	5,00 [0,69; 36,37] p=0,1119	40,00% [0,70%; 79,30%] p=0,0462	4,18 [0,47; 37,56] p=0,2012
Nein	108/200 (54,0%)	10,19 [7,23; 17,45]	73/201 (36,3%)	28,71 [8,48; NA]	2,06 [1,38; 3,07] p=0,0004	1,49 [1,19; 1,86] p=0,0005	17,70% [8,10%; 27,30%] p=0,0003	1,24 [0,92; 1,68] p=0,1550
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,4811								
Ja	25/51 (49,0%)	12,19 [5,58; 28,25]	17/54 (31,5%)	NA [2,33; NA]	2,09 [0,95; 4,63] p=0,0680	1,56 [0,96; 2,52] p=0,0723	17,50% [-0,90%; 36,00%] p=0,0629	1,10 [0,58; 2,08] p=0,7675
Nein	87/157 (55,4%)	10,19 [6,74; 17,61]	57/157 (36,3%)	29,34 [8,87; NA]	2,18 [1,39; 3,43] p=0,0007	1,53 [1,19; 1,96] p=0,0009	19,10% [8,30%; 29,90%] p=0,0005	1,33 [0,95; 1,86] p=0,0961

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,5658								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [7,72; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,85; NA]	6,00 [0,39; 92,28] p=0,1859	4,00 [0,47; 34,24] p=0,2057	30,00% [-16,80%; 76,80%] p=0,2089	2,62 [0,23; 29,30] p=0,4346
Nein	110/203 (54,2%)	9,63 [6,74; 17,18]	73/201 (36,3%)	28,71 [8,48; NA]	2,07 [1,39; 3,09] p=0,0003	1,49 [1,19; 1,86] p=0,0004	17,90% [8,30%; 27,40%] p=0,0002	1,25 [0,93; 1,68] p=0,1417
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,5074								
Ja	23/48 (47,9%)	12,39 [5,95; 28,52]	15/50 (30,0%)	NA [2,33; NA]	2,15 [0,94; 4,92] p=0,0702	1,60 [0,95; 2,68] p=0,0753	17,90% [-1,10%; 36,90%] p=0,0646	1,11 [0,57; 2,19] p=0,7556
Nein	89/160 (55,6%)	9,63 [6,67; 17,45]	59/161 (36,6%)	29,34 [8,87; NA]	2,17 [1,39; 3,39] p=0,0007	1,52 [1,19; 1,94] p=0,0009	19,00% [8,30%; 29,70%] p=0,0005	1,32 [0,95; 1,84] p=0,0975
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3007								
0	61/114 (53,5%)	12,19 [8,31; 27,89]	36/121 (29,8%)	33,28 [18,07; NA]	2,72 [1,59; 4,64] p=0,0002	1,80 [1,30; 2,48] p=0,0004	23,80% [11,50%; 36,00%] p=0,0001	1,44 [0,95; 2,18] p=0,0835
≥ 1	51/94 (54,3%)	6,74 [4,04; 13,11]	38/90 (42,2%)	6,21 [2,33; 29,34]	1,62 [0,91; 2,91] p=0,1035	1,28 [0,95; 1,74] p=0,1068	12,00% [-2,30%; 26,40%] p=0,1000	1,11 [0,73; 1,69] p=0,6323
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0791								
Männlich	60/116 (51,7%)	12,39 [6,60; 28,52]	45/124 (36,3%)	29,34 [6,01; NA]	1,88 [1,12; 3,15] p=0,0162	1,43 [1,06; 1,91] p=0,0174	15,40% [3,00%; 27,90%] p=0,0149	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8803
Weiblich	52/92 (56,5%)	9,63 [6,34; 13,31]	29/87 (33,3%)	28,71 [11,63; NA]	2,60 [1,42; 4,77] p=0,0019	1,70 [1,20; 2,40] p=0,0029	23,20% [9,00%; 37,40%] p=0,0013	1,71 [1,08; 2,69] p=0,0208

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

Tabelle 4-228 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Erstmalige bestätigte Verbesserung, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	67/208 (32,2%)	NA [28,19; NA]	38/211 (18,0%)	NA [NA; NA]	2,15 [1,37; 3,39] p=0,0007	1,81 [1,27; 2,59] p=0,0011	14,40% [6,10%; 22,70%] p=0,0006	1,25 [0,83; 1,87] p=0,2792
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6389								
Weiß	54/157 (34,4%)	33,31 [23,16; NA]	29/157 (18,5%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,38; 3,89] p=0,0014	1,86 [1,26; 2,76] p=0,0019	15,90% [6,30%; 25,50%] p=0,0011	1,31 [0,83; 2,06] p=0,2412
Andere	13/51 (25,5%)	NA [28,52; NA]	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,66; 4,44] p=0,2691	1,53 [0,72; 3,27] p=0,2725	8,80% [-6,70%; 24,40%] p=0,2661	1,15 [0,48; 2,71] p=0,7566
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1324								
Europa	35/128 (27,3%)	NA [29,67; NA]	27/129 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,80; 2,53] p=0,2304	1,31 [0,84; 2,02] p=0,2321	6,40% [-4,00%; 16,80%] p=0,2284	0,91 [0,55; 1,50] p=0,7010
Nordamerika	13/32 (40,6%)	28,12 [9,00; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	6,61 [1,66; 26,35] p=0,0042	4,33 [1,36; 13,77] p=0,0129	31,30% [11,50%; 51,00%] p=0,0020	3,19 [0,91; 11,20] p=0,0706
Andere	19/48 (39,6%)	NA [11,14; NA]	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	3,44 [1,33; 8,91] p=0,0094	2,47 [1,20; 5,11] p=0,0143	23,60% [6,40%; 40,70%] p=0,0071	1,76 [0,77; 4,04] p=0,1789
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0011								
PVd	5/26 (19,2%)	NA [11,07; NA]	10/28 (35,7%)	8,51 [2,30; NA]	0,43 [0,12; 1,49] p=0,1807	0,54 [0,21; 1,37] p=0,1927	-16,50% [-39,80%; 6,90%] p=0,1662	0,29 [0,10; 0,89] p=0,0298
DPd	62/182 (34,1%)	NA [28,12; NA]	28/183 (15,3%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,73; 4,74] p<0,0001	2,23 [1,50; 3,31] p<0,0001	18,80% [10,10%; 27,40%] p<0,0001	1,63 [1,04; 2,55] p=0,0327

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,2020								
1	24/68 (35,3%)	NA [17,61; NA]	12/68 (17,6%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,15; 5,65] p=0,0201	2,00 [1,09; 3,67] p=0,0250	17,60% [3,10%; 32,20%] p=0,0173	1,80 [0,90; 3,61] p=0,0965
2 oder 3	43/140 (30,7%)	NA [28,19; NA]	26/143 (18,2%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,14; 3,48] p=0,0143	1,69 [1,10; 2,59] p=0,0162	12,50% [2,60%; 22,40%] p=0,0133	1,05 [0,65; 1,72] p=0,8348
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0136								
I	45/136 (33,1%)	NA [28,12; NA]	18/132 (13,6%)	NA [NA; NA]	3,13 [1,70; 5,78] p=0,0002	2,43 [1,49; 3,97] p=0,0004	19,50% [9,60%; 29,30%] p=0,0001	1,97 [1,14; 3,40] p=0,0157
II	18/60 (30,0%)	29,67 [18,53; NA]	14/65 (21,5%)	NA [11,47; NA]	1,56 [0,69; 3,51] p=0,2807	1,39 [0,76; 2,55] p=0,2822	8,50% [-6,80%; 23,80%] p=0,2786	0,68 [0,33; 1,40] p=0,2944
III	4/12 (33,3%)	NA [2,40; NA]	6/14 (42,9%)	5,72 [1,91; NA]	0,67 [0,14; 3,30] p=0,6256	0,78 [0,28; 2,12] p=0,6234	-9,50% [-46,70%; 27,70%] p=0,6158	0,46 [0,13; 1,67] p=0,2395
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2580								
Ja	15/44 (34,1%)	17,25 [10,38; NA]	9/35 (25,7%)	16,82 [5,62; NA]	1,49 [0,56; 3,99] p=0,4242	1,33 [0,66; 2,66] p=0,4278	8,40% [-11,80%; 28,50%] p=0,4151	0,76 [0,33; 1,77] p=0,5263
Nein	52/164 (31,7%)	NA [29,67; NA]	29/176 (16,5%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,40; 3,94] p=0,0010	1,92 [1,29; 2,88] p=0,0014	15,20% [6,20%; 24,20%] p=0,0009	1,36 [0,86; 2,14] p=0,1895
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0608								
Niedrig	37/126 (29,4%)	NA [33,31; NA]	27/129 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,89; 2,78] p=0,1211	1,40 [0,91; 2,16] p=0,1237	8,40% [-2,20%; 19,00%] p=0,1191	0,95 [0,58; 1,57] p=0,8548

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	21/52 (40,4%)	22,93 [9,17; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	6,37 [2,17; 18,67] p=0,0003	4,20 [1,71; 10,29] p=0,0017	30,80% [15,20%; 46,30%] p=0,0001	3,41 [1,28; 9,04] p=0,0139
Hoch	9/30 (30,0%)	NA [3,35; NA]	6/30 (20,0%)	NA [9,20; NA]	1,71 [0,52; 5,62] p=0,3751	1,50 [0,61; 3,69] p=0,3775	10,00% [-11,80%; 31,80%] p=0,3679	0,89 [0,30; 2,62] p=0,8387
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2396								
IgG	31/100 (31,0%)	NA [23,16; NA]	15/98 (15,3%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,24; 4,98] p=0,0091	2,02 [1,17; 3,51] p=0,0119	15,70% [4,20%; 27,20%] p=0,0076	1,47 [0,79; 2,74] p=0,2242
Nicht-IgG	8/31 (25,8%)	NA [4,40; NA]	11/36 (30,6%)	16,82 [5,78; NA]	0,79 [0,27; 2,31] p=0,6695	0,84 [0,39; 1,83] p=0,6687	-4,70% [-26,30%; 16,80%] p=0,6655	0,80 [0,32; 2,00] p=0,6398
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8419								
Hochrisiko	41/123 (33,3%)	NA [23,16; NA]	21/132 (15,9%)	NA [NA; NA]	2,64 [1,45; 4,81] p=0,0012	2,10 [1,32; 3,34] p=0,0018	17,40% [7,00%; 27,80%] p=0,0010	1,34 [0,79; 2,28] p=0,2759
Standardrisiko	23/69 (33,3%)	33,31 [18,33; NA]	15/70 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,86; 3,92] p=0,1167	1,56 [0,89; 2,72] p=0,1214	11,90% [-2,80%; 26,60%] p=0,1125	1,29 [0,67; 2,48] p=0,4420
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4647								
≤30%	43/133 (32,3%)	NA [28,19; NA]	27/121 (22,3%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,95; 2,92] p=0,0749	1,45 [0,96; 2,19] p=0,0788	10,00% [-0,90%; 20,90%] p=0,0710	1,02 [0,63; 1,65] p=0,9436
>30% – <60%	7/31 (22,6%)	NA [10,38; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,92 [0,77; 11,01] p=0,1063	2,48 [0,80; 7,76] p=0,1175	13,50% [-3,50%; 30,50%] p=0,1197	1,85 [0,54; 6,32] p=0,3290
≥60%	16/42 (38,1%)	22,93 [8,64; NA]	7/43 (16,3%)	NA [11,47; NA]	3,17 [1,14; 8,79] p=0,0244	2,34 [1,07; 5,10] p=0,0326	21,80% [3,40%; 40,20%] p=0,0199	1,72 [0,71; 4,19] p=0,2332

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0159								
<60 ml/min/1,73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	10/43 (23,3%)	NA [5,78; NA]	0,57 [0,16; 2,06] p=0,3935	0,64 [0,22; 1,83] p=0,4021	-8,40% [-26,90%; 10,00%] p=0,3689	0,34 [0,11; 1,11] p=0,0740
≥60 ml/min/1,73 m ²	63/181 (34,8%)	33,31 [23,16; NA]	28/168 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,61; 4,44] p=0,0001	2,09 [1,41; 3,09] p=0,0002	18,10% [9,20%; 27,10%] p<0,0001	1,56 [1,00; 2,44] p=0,0498
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5917								
Normal	58/184 (31,5%)	NA [28,19; NA]	29/171 (17,0%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,36; 3,74] p=0,0015	1,86 [1,25; 2,76] p=0,0021	14,60% [5,80%; 23,30%] p=0,0011	1,35 [0,86; 2,11] p=0,1896
Beeinträchtigt	9/24 (37,5%)	17,61 [4,40; NA]	9/40 (22,5%)	NA [5,75; NA]	2,07 [0,68; 6,28] p=0,1998	1,67 [0,77; 3,61] p=0,1953	15,00% [-8,30%; 38,30%] p=0,2069	1,12 [0,44; 2,84] p=0,8100
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,3227								
Ja	35/103 (34,0%)	33,31 [22,57; NA]	13/96 (13,5%)	NA [NA; NA]	3,29 [1,61; 6,70] p=0,0008	2,51 [1,42; 4,45] p=0,0016	20,40% [9,00%; 31,90%] p=0,0005	1,67 [0,88; 3,17] p=0,1157
Nein	32/105 (30,5%)	NA [24,05; NA]	25/115 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,86; 2,90] p=0,1405	1,40 [0,89; 2,20] p=0,1424	8,70% [-2,90%; 20,30%] p=0,1396	1,05 [0,62; 1,77] p=0,8650
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0306								
Ja	13/50 (26,0%)	29,67 [11,14; NA]	10/46 (21,7%)	8,57 [3,91; NA]	1,26 [0,49; 3,25] p=0,6269	1,20 [0,58; 2,46] p=0,6264	4,30% [-12,80%; 21,30%] p=0,6238	0,49 [0,20; 1,18] p=0,1093
Nein	54/158 (34,2%)	NA [28,12; NA]	28/165 (17,0%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,51; 4,29] p=0,0004	2,01 [1,35; 3,01] p=0,0006	17,20% [7,90%; 26,60%] p=0,0003	1,52 [0,96; 2,41] p=0,0712

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1354								
Ja	9/30 (30,0%)	29,67 [9,17; NA]	7/33 (21,2%)	8,51 [3,91; NA]	1,59 [0,51; 4,99] p=0,4272	1,41 [0,60; 3,33] p=0,4269	8,80% [-12,70%; 30,30%] p=0,4237	0,59 [0,21; 1,71] p=0,3336
Nein	58/178 (32,6%)	NA [28,19; NA]	31/178 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,39; 3,77] p=0,0010	1,87 [1,27; 2,75] p=0,0014	15,20% [6,30%; 24,00%] p=0,0008	1,39 [0,90; 2,16] p=0,1379
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,6116								
Ja	65/203 (32,0%)	NA [28,52; NA]	36/205 (17,6%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,39; 3,52] p=0,0007	1,82 [1,27; 2,61] p=0,0010	14,50% [6,20%; 22,70%] p=0,0006	1,30 [0,86; 1,95] p=0,2147
Nein	2/5 (40,0%)	11,07 [8,90; 11,07]	2/6 (33,3%)	4,34 [1,64; NA]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,20 [0,25; 5,71] p=0,8188	6,70% [-50,50%; 63,80%] p=0,8192	0,74 [0,10; 5,62] p=0,7725
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,5688								
Ja	3/8 (37,5%)	23,16 [11,07; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,54; NA]	5,40 [0,44; 66,67] p=0,1753	3,75 [0,48; 29,52] p=0,2093	27,50% [-10,90%; 65,90%] p=0,1599	2,03 [0,20; 20,33] p=0,5483
Nein	64/200 (32,0%)	NA [28,52; NA]	37/201 (18,4%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,31; 3,32] p=0,0017	1,74 [1,22; 2,48] p=0,0022	13,60% [5,20%; 22,00%] p=0,0015	1,24 [0,83; 1,86] p=0,2974
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,0970								
Ja	14/51 (27,5%)	29,67 [11,14; NA]	11/54 (20,4%)	NA [8,51; NA]	1,48 [0,60; 3,65] p=0,3968	1,35 [0,68; 2,69] p=0,3973	7,10% [-9,20%; 23,40%] p=0,3943	0,69 [0,30; 1,55] p=0,3671
Nein	53/157 (33,8%)	NA [28,12; NA]	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	2,45 [1,44; 4,17] p=0,0008	1,96 [1,31; 2,95] p=0,0012	16,60% [7,10%; 26,00%] p=0,0006	1,50 [0,94; 2,39] p=0,0881

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,6690								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [18,53; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,54; NA]	6,00 [0,39; 92,28] p=0,1859	4,00 [0,47; 34,24] p=0,2057	30,00% [-16,80%; 76,80%] p=0,2089	1,34 [0,11; 16,56] p=0,8205
Nein	65/203 (32,0%)	NA [28,19; NA]	37/201 (18,4%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,31; 3,32] p=0,0017	1,74 [1,22; 2,48] p=0,0021	13,60% [5,30%; 22,00%] p=0,0014	1,25 [0,83; 1,87] p=0,2881
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1134								
Ja	13/48 (27,1%)	29,67 [11,50; NA]	10/50 (20,0%)	NA [8,51; NA]	1,49 [0,58; 3,81] p=0,4106	1,35 [0,66; 2,79] p=0,4111	7,10% [-9,70%; 23,80%] p=0,4075	0,67 [0,29; 1,58] p=0,3603
Nein	54/160 (33,8%)	NA [28,12; NA]	28/161 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,43; 4,08] p=0,0008	1,94 [1,30; 2,90] p=0,0012	16,40% [7,00%; 25,70%] p=0,0006	1,47 [0,93; 2,33] p=0,0970
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8035								
0	31/114 (27,2%)	NA [33,31; NA]	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,12; 4,09] p=0,0205	1,83 [1,08; 3,08] p=0,0234	12,30% [2,00%; 22,70%] p=0,0196	1,27 [0,71; 2,28] p=0,4229
≥1	36/94 (38,3%)	23,16 [11,11; NA]	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,14; 4,15] p=0,0181	1,72 [1,08; 2,74] p=0,0215	16,10% [3,00%; 29,10%] p=0,0158	1,21 [0,70; 2,10] p=0,4942
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3019								
Männlich	37/116 (31,9%)	NA [28,52; NA]	23/124 (18,5%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,13; 3,74] p=0,0172	1,72 [1,09; 2,71] p=0,0194	13,30% [2,50%; 24,20%] p=0,0164	1,07 [0,64; 1,82] p=0,7866
Weiblich	30/92 (32,6%)	NA [22,57; NA]	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,15; 4,71] p=0,0182	1,89 [1,09; 3,27] p=0,0222	15,40% [2,90%; 27,80%] p=0,0155	1,62 [0,87; 3,01] p=0,1301

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

Tabelle 4-229 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Erstmalige Verschlechterung, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	90/208 (43,3%)	22,70 [5,65; NA]	97/211 (46,0%)	8,54 [2,96; 17,71]	0,90 [0,61; 1,33] p=0,6036	0,94 [0,76; 1,17] p=0,6007	-2,50% [-12,00%; 6,90%] p=0,6001	0,81 [0,60; 1,08] p=0,1526
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6172								
Weiß	67/157 (42,7%)	28,39 [7,79; NA]	67/157 (42,7%)	9,46 [2,99; NA]	1,00 [0,64; 1,56] p=1,0000	1,00 [0,77; 1,29] p=1,0000	0,00% [-10,90%; 10,90%] p=1,0000	0,81 [0,57; 1,14] p=0,2242
Andere	23/51 (45,1%)	7,03 [3,42; NA]	30/54 (55,6%)	2,92 [1,97; 11,24]	0,66 [0,30; 1,42] p=0,2864	0,81 [0,55; 1,19] p=0,2890	-10,50% [-29,50%; 8,60%] p=0,2815	0,73 [0,42; 1,26] p=0,2592
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4416								
Europa	57/128 (44,5%)	9,33 [3,94; NA]	57/129 (44,2%)	9,46 [2,96; NA]	1,01 [0,62; 1,66] p=0,9557	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9556	0,30% [-11,80%; 12,50%] p=0,9556	0,88 [0,61; 1,28] p=0,5049
Nordamerika	13/32 (40,6%)	NA [3,35; NA]	13/32 (40,6%)	8,54 [2,46; NA]	1,00 [0,37; 2,71] p=1,0000	1,00 [0,55; 1,81] p=1,0000	0,00% [-24,10%; 24,10%] p=1,0000	0,80 [0,37; 1,74] p=0,5743
Andere	20/48 (41,7%)	NA [3,94; NA]	27/50 (54,0%)	5,75 [2,04; 28,06]	0,61 [0,27; 1,35] p=0,2242	0,77 [0,51; 1,18] p=0,2277	-12,30% [-32,00%; 7,30%] p=0,2182	0,57 [0,32; 1,02] p=0,0584
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,6644								
PVd	9/26 (34,6%)	4,27 [2,76; NA]	12/28 (42,9%)	2,99 [1,51; NA]	0,71 [0,23; 2,12] p=0,5386	0,81 [0,41; 1,59] p=0,5380	-8,20% [-34,10%; 17,70%] p=0,5327	0,66 [0,28; 1,59] p=0,3534
DPd	81/182 (44,5%)	22,70 [6,34; NA]	85/183 (46,4%)	8,67 [2,96; 28,06]	0,93 [0,61; 1,40] p=0,7098	0,96 [0,77; 1,20] p=0,7095	-1,90% [-12,20%; 8,30%] p=0,7093	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1291

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9578								
1	29/68 (42,6%)	NA [3,91; NA]	34/68 (50,0%)	9,46 [2,96; NA]	0,74 [0,38; 1,46] p=0,3916	0,85 [0,59; 1,23] p=0,3917	-7,40% [-24,10%; 9,40%] p=0,3886	0,77 [0,47; 1,26] p=0,2912
2 oder 3	61/140 (43,6%)	22,70 [4,11; NA]	63/143 (44,1%)	6,21 [2,89; 34,00]	0,98 [0,61; 1,57] p=0,9347	0,99 [0,76; 1,29] p=0,9345	-0,50% [-12,00%; 11,10%] p=0,9345	0,79 [0,55; 1,13] p=0,1892
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6173								
I	62/136 (45,6%)	16,76 [4,11; NA]	68/132 (51,5%)	5,75 [2,89; 34,00]	0,79 [0,49; 1,27] p=0,3327	0,89 [0,69; 1,13] p=0,3325	-5,90% [-17,90%; 6,00%] p=0,3309	0,72 [0,51; 1,02] p=0,0650
II	24/60 (40,0%)	7,79 [3,15; NA]	24/65 (36,9%)	11,20 [3,06; NA]	1,14 [0,55; 2,34] p=0,7249	1,08 [0,69; 1,69] p=0,7237	3,10% [-14,00%; 20,10%] p=0,7238	0,99 [0,56; 1,76] p=0,9854
III	4/12 (33,3%)	28,39 [1,77; 28,39]	5/14 (35,7%)	8,54 [1,08; NA]	0,90 [0,18; 4,56] p=0,9007	0,93 [0,32; 2,71] p=0,8990	-2,40% [-39,00%; 34,20%] p=0,8986	0,59 [0,16; 2,21] p=0,4290
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,8278								
Ja	14/44 (31,8%)	NA [3,38; NA]	12/35 (34,3%)	5,75 [2,92; NA]	0,89 [0,35; 2,30] p=0,8178	0,93 [0,49; 1,74] p=0,8164	-2,50% [-23,40%; 18,40%] p=0,8170	0,80 [0,36; 1,73] p=0,5635
Nein	76/164 (46,3%)	16,76 [4,30; NA]	85/176 (48,3%)	8,54 [2,92; 17,71]	0,93 [0,60; 1,42] p=0,7188	0,96 [0,77; 1,20] p=0,7187	-2,00% [-12,60%; 8,70%] p=0,7183	0,78 [0,57; 1,07] p=0,1242
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3748								
Niedrig	60/126 (47,6%)	11,73 [3,94; NA]	61/129 (47,3%)	8,54 [2,96; 34,33]	1,01 [0,62; 1,66] p=0,9577	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9576	0,30% [-11,90%; 12,60%] p=0,9576	0,85 [0,59; 1,21] p=0,3594

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	20/52 (38,5%)	NA [3,84; NA]	28/52 (53,8%)	2,89 [2,07; 12,45]	0,54 [0,24; 1,17] p=0,1173	0,71 [0,47; 1,09] p=0,1216	-15,40% [-34,30%; 3,50%] p=0,1112	0,58 [0,32; 1,03] p=0,0646
Hoch	10/30 (33,3%)	28,39 [2,76; NA]	8/30 (26,7%)	NA [2,89; NA]	1,38 [0,45; 4,17] p=0,5764	1,25 [0,57; 2,73] p=0,5749	6,70% [-16,50%; 29,80%] p=0,5721	1,00 [0,39; 2,62] p=0,9913
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5622								
IgG	47/100 (47,0%)	9,20 [3,84; NA]	48/98 (49,0%)	6,21 [2,92; 34,33]	0,92 [0,53; 1,61] p=0,7810	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7804	-2,00% [-15,90%; 11,90%] p=0,7804	0,86 [0,57; 1,29] p=0,4694
Nicht-IgG	8/31 (25,8%)	NA [7,03; NA]	14/36 (38,9%)	12,45 [2,83; NA]	0,55 [0,19; 1,56] p=0,2591	0,66 [0,32; 1,37] p=0,2668	-13,10% [-35,20%; 9,10%] p=0,2471	0,65 [0,27; 1,57] p=0,3416
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6141								
Hochrisiko	51/123 (41,5%)	29,86 [3,94; NA]	57/132 (43,2%)	8,67 [2,92; NA]	0,93 [0,57; 1,53] p=0,7818	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7816	-1,70% [-13,90%; 10,40%] p=0,7813	0,73 [0,50; 1,07] p=0,1042
Standardrisiko	32/69 (46,4%)	9,66 [4,11; NA]	35/70 (50,0%)	9,04 [2,89; 34,00]	0,86 [0,44; 1,68] p=0,6702	0,93 [0,66; 1,31] p=0,6694	-3,60% [-20,20%; 13,00%] p=0,6688	0,87 [0,54; 1,41] p=0,5728
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3867								
≤30%	62/133 (46,6%)	12,55 [3,94; NA]	53/121 (43,8%)	11,24 [3,06; 34,33]	1,12 [0,68; 1,84] p=0,6533	1,06 [0,81; 1,40] p=0,6532	2,80% [-9,40%; 15,10%] p=0,6524	0,92 [0,64; 1,33] p=0,6622
>30% – <60%	13/31 (41,9%)	9,40 [2,66; NA]	22/44 (50,0%)	2,92 [1,97; NA]	0,72 [0,29; 1,82] p=0,4935	0,84 [0,50; 1,40] p=0,4981	-8,10% [-30,90%; 14,70%] p=0,4882	0,70 [0,35; 1,39] p=0,3092
≥60%	15/42 (35,7%)	28,39 [3,84; NA]	20/43 (46,5%)	5,91 [2,04; 28,06]	0,64 [0,27; 1,52] p=0,3148	0,77 [0,46; 1,29] p=0,3167	-10,80% [-31,60%; 10,00%] p=0,3087	0,56 [0,28; 1,11] p=0,0975

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3544								
<60 ml/min/1,73 m ²	11/27 (40,7%)	4,27 [2,66; NA]	15/43 (34,9%)	11,24 [2,76; NA]	1,28 [0,48; 3,46] p=0,6240	1,17 [0,63; 2,15] p=0,6187	5,90% [-17,50%; 29,20%] p=0,6234	1,13 [0,51; 2,46] p=0,7673
\geq 60 ml/min/1,73 m ²	79/181 (43,6%)	22,70 [6,34; NA]	82/168 (48,8%)	6,01 [2,92; 17,71]	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3343	0,89 [0,71; 1,12] p=0,3337	-5,20% [-15,60%; 5,30%] p=0,3331	0,72 [0,53; 0,99] p=0,0413
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3561								
Normal	80/184 (43,5%)	22,70 [5,65; NA]	85/171 (49,7%)	5,95 [2,92; 12,45]	0,78 [0,51; 1,18] p=0,2403	0,88 [0,70; 1,09] p=0,2399	-6,20% [-16,60%; 4,10%] p=0,2389	0,73 [0,54; 0,99] p=0,0435
Beeinträchtigt	10/24 (41,7%)	7,79 [3,29; NA]	12/40 (30,0%)	NA [2,96; NA]	1,67 [0,58; 4,79] p=0,3452	1,39 [0,71; 2,71] p=0,3362	11,70% [-12,60%; 36,00%] p=0,3468	1,13 [0,48; 2,63] p=0,7841
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,6114								
Ja	41/103 (39,8%)	29,86 [6,34; NA]	37/96 (38,5%)	9,46 [2,96; NA]	1,05 [0,60; 1,86] p=0,8555	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8552	1,30% [-12,30%; 14,80%] p=0,8551	0,88 [0,56; 1,38] p=0,5735
Nein	49/105 (46,7%)	8,90 [3,91; NA]	60/115 (52,2%)	5,95 [2,89; 12,45]	0,80 [0,47; 1,36] p=0,4155	0,89 [0,68; 1,17] p=0,4166	-5,50% [-18,70%; 7,70%] p=0,4137	0,72 [0,49; 1,05] p=0,0868
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7121								
Ja	21/50 (42,0%)	4,11 [2,76; NA]	18/46 (39,1%)	9,46 [1,54; NA]	1,13 [0,50; 2,55] p=0,7760	1,07 [0,66; 1,75] p=0,7752	2,90% [-16,80%; 22,50%] p=0,7747	0,87 [0,46; 1,64] p=0,6622
Nein	69/158 (43,7%)	29,86 [7,03; NA]	79/165 (47,9%)	8,67 [2,96; 28,06]	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4487	0,91 [0,72; 1,16] p=0,4490	-4,20% [-15,10%; 6,70%] p=0,4475	0,74 [0,54; 1,03] p=0,0716

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7898								
Ja	11/30 (36,7%)	9,20 [2,76; NA]	13/33 (39,4%)	9,46 [1,31; NA]	0,89 [0,32; 2,47] p=0,8252	0,93 [0,49; 1,75] p=0,8241	-2,70% [-26,70%; 21,30%] p=0,8236	0,78 [0,34; 1,76] p=0,5484
Nein	79/178 (44,4%)	22,70 [5,65; NA]	84/178 (47,2%)	8,54 [2,99; 28,06]	0,89 [0,59; 1,35] p=0,5953	0,94 [0,75; 1,18] p=0,5950	-2,80% [-13,20%; 7,50%] p=0,5946	0,78 [0,57; 1,06] p=0,1079
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,5340								
Ja	88/203 (43,3%)	22,70 [6,34; NA]	95/205 (46,3%)	8,54 [2,96; 17,71]	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5440	0,94 [0,75; 1,16] p=0,5438	-3,00% [-12,60%; 6,70%] p=0,5433	0,77 [0,57; 1,03] p=0,0759
Nein	2/5 (40,0%)	4,27 [3,35; NA]	2/6 (33,3%)	9,46 [2,92; NA]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,20 [0,25; 5,71] p=0,8188	6,70% [-50,50%; 63,80%] p=0,8192	1,07 [0,14; 7,90] p=0,9458
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,6489								
Ja	3/8 (37,5%)	NA [0,26; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,97; NA]	1,40 [0,20; 10,03] p=0,7445	1,25 [0,34; 4,60] p=0,7370	7,50% [-36,50%; 51,50%] p=0,7381	1,09 [0,22; 5,45] p=0,9132
Nein	87/200 (43,5%)	22,70 [5,65; NA]	94/201 (46,8%)	6,21 [2,96; 17,71]	0,88 [0,59; 1,30] p=0,5116	0,93 [0,75; 1,16] p=0,5114	-3,30% [-13,00%; 6,50%] p=0,5108	0,76 [0,57; 1,02] p=0,0715
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3652								
Ja	20/51 (39,2%)	8,90 [3,52; NA]	25/54 (46,3%)	2,92 [1,54; NA]	0,75 [0,34; 1,63] p=0,4658	0,85 [0,54; 1,32] p=0,4661	-7,10% [-26,00%; 11,80%] p=0,4623	0,62 [0,34; 1,14] p=0,1239
Nein	70/157 (44,6%)	28,39 [6,34; NA]	72/157 (45,9%)	11,20 [3,02; 34,00]	0,95 [0,61; 1,48] p=0,8209	0,97 [0,76; 1,24] p=0,8206	-1,30% [-12,30%; 9,70%] p=0,8206	0,82 [0,59; 1,15] p=0,2487

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,6097								
Ja	2/5 (40,0%)	NA [0,26; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,97; NA]	1,56 [0,17; 14,65] p=0,7083	1,33 [0,32; 5,58] p=0,6936	10,00% [-41,50%; 61,50%] p=0,7034	1,18 [0,20; 7,12] p=0,8546
Nein	88/203 (43,3%)	22,70 [5,65; NA]	94/201 (46,8%)	6,21 [2,96; 17,71]	0,87 [0,59; 1,29] p=0,4907	0,93 [0,75; 1,15] p=0,4904	-3,40% [-13,10%; 6,30%] p=0,4899	0,76 [0,57; 1,02] p=0,0679
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3683								
Ja	19/48 (39,6%)	8,90 [2,76; NA]	23/50 (46,0%)	2,89 [1,51; NA]	0,77 [0,34; 1,72] p=0,5232	0,86 [0,54; 1,36] p=0,5228	-6,40% [-26,00%; 13,10%] p=0,5200	0,64 [0,34; 1,19] p=0,1572
Nein	71/160 (44,4%)	28,39 [5,65; NA]	74/161 (46,0%)	9,46 [3,02; 34,00]	0,94 [0,60; 1,46] p=0,7754	0,96 [0,76; 1,23] p=0,7751	-1,60% [-12,50%; 9,30%] p=0,7750	0,81 [0,59; 1,13] p=0,2193
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3680								
0	57/114 (50,0%)	9,40 [3,88; NA]	56/121 (46,3%)	6,21 [2,92; 28,06]	1,16 [0,69; 1,94] p=0,5693	1,08 [0,83; 1,41] p=0,5684	3,70% [-9,10%; 16,50%] p=0,5682	0,85 [0,59; 1,24] p=0,4062
≥ 1	33/94 (35,1%)	NA [7,79; NA]	41/90 (45,6%)	8,67 [2,92; 34,33]	0,65 [0,36; 1,17] p=0,1496	0,77 [0,54; 1,10] p=0,1511	-10,40% [-24,60%; 3,70%] p=0,1465	0,70 [0,44; 1,11] p=0,1290
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5542								
Männlich	51/116 (44,0%)	28,39 [4,27; NA]	52/124 (41,9%)	11,24 [5,95; 34,00]	1,09 [0,65; 1,81] p=0,7514	1,05 [0,78; 1,40] p=0,7508	2,00% [-10,50%; 14,60%] p=0,7508	0,82 [0,56; 1,22] p=0,3340
Weiblich	39/92 (42,4%)	16,76 [3,91; NA]	45/87 (51,7%)	2,92 [2,10; NA]	0,69 [0,38; 1,24] p=0,2124	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2127	-9,30% [-23,90%; 5,20%] p=0,2092	0,70 [0,46; 1,09] p=0,1138

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

Tabelle 4-230 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Erstmalige bestätigte Verschlechterung, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	31/208 (14,9%)	44,98 [NA; NA]	50/211 (23,7%)	NA [28,58; NA]	0,56 [0,34; 0,92] p=0,0219	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0236	-8,90% [-16,30%; -1,40%] p=0,0204	0,42 [0,27; 0,67] p=0,0002
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1369								
Weiß	25/157 (15,9%)	44,98 [NA; NA]	32/157 (20,4%)	NA [28,58; NA]	0,74 [0,41; 1,32] p=0,3062	0,78 [0,49; 1,25] p=0,3075	-4,50% [-13,00%; 4,10%] p=0,3046	0,50 [0,29; 0,85] p=0,0112
Andere	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	18/54 (33,3%)	18,20 [5,65; NA]	0,27 [0,10; 0,74] p=0,0088	0,35 [0,15; 0,82] p=0,0152	-21,60% [-36,90%; -6,20%] p=0,0060	0,27 [0,10; 0,67] p=0,0052
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6609								
Europa	22/128 (17,2%)	44,98 [NA; NA]	31/129 (24,0%)	NA [18,20; NA]	0,66 [0,36; 1,21] p=0,1760	0,71 [0,44; 1,17] p=0,1788	-6,80% [-16,70%; 3,00%] p=0,1734	0,48 [0,28; 0,85] p=0,0110
Nordamerika	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6%)	28,58 [17,35; NA]	0,56 [0,12; 2,56] p=0,4533	0,60 [0,16; 2,30] p=0,4566	-6,30% [-22,40%; 9,90%] p=0,4476	0,35 [0,08; 1,49] p=0,1545
Andere	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	14/50 (28,0%)	NA [8,51; NA]	0,37 [0,13; 1,05] p=0,0583	0,45 [0,19; 1,07] p=0,0694	-15,50% [-31,10%; 0,10%] p=0,0510	0,31 [0,12; 0,81] p=0,0168
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,5843								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	5/28 (17,9%)	NA [5,72; NA]	0,38 [0,07; 2,18] p=0,2710	0,43 [0,09; 2,03] p=0,2871	-10,20% [-27,70%; 7,30%] p=0,2549	0,31 [0,06; 1,64] p=0,1684
DPd	29/182 (15,9%)	44,98 [NA; NA]	45/183 (24,6%)	NA [28,58; NA]	0,58 [0,34; 0,98] p=0,0400	0,65 [0,43; 0,98] p=0,0425	-8,70% [-16,90%; -0,50%] p=0,0385	0,43 [0,27; 0,70] p=0,0005

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,1527								
1	11/68 (16,2%)	NA [NA; NA]	14/68 (20,6%)	NA [28,58; NA]	0,74 [0,31; 1,78] p=0,5082	0,79 [0,39; 1,60] p=0,5083	-4,40% [-17,40%; 8,60%] p=0,5059	0,63 [0,29; 1,40] p=0,2553
2 oder 3	20/140 (14,3%)	44,98 [NA; NA]	36/143 (25,2%)	NA [11,86; NA]	0,49 [0,27; 0,91] p=0,0217	0,57 [0,35; 0,93] p=0,0247	-10,90% [-20,10%; -1,70%] p=0,0200	0,34 [0,20; 0,60] p=0,0002
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9711								
I	21/136 (15,4%)	NA [NA; NA]	36/132 (27,3%)	NA [27,83; NA]	0,49 [0,27; 0,89] p=0,0182	0,57 [0,35; 0,92] p=0,0207	-11,80% [-21,60%; -2,10%] p=0,0171	0,41 [0,24; 0,71] p=0,0014
II	9/60 (15,0%)	44,98 [NA; NA]	14/65 (21,5%)	NA [16,72; NA]	0,64 [0,26; 1,62] p=0,3479	0,70 [0,33; 1,49] p=0,3510	-6,50% [-20,00%; 6,90%] p=0,3415	0,40 [0,16; 0,96] p=0,0395
III	1/12 (8,3%)	NA [5,62; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,4724								
Ja	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	4/35 (11,4%)	29,37 [8,51; 29,37]	0,99 [0,25; 4,02] p=0,9928	0,99 [0,29; 3,43] p=0,9928	-0,10% [-14,20%; 14,00%] p=0,9928	0,60 [0,16; 2,30] p=0,4552
Nein	26/164 (15,9%)	44,98 [NA; NA]	46/176 (26,1%)	NA [27,83; NA]	0,53 [0,31; 0,91] p=0,0206	0,61 [0,39; 0,93] p=0,0231	-10,30% [-18,80%; -1,70%] p=0,0186	0,40 [0,24; 0,65] p=0,0002
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,6613								
Niedrig	20/126 (15,9%)	44,98 [NA; NA]	31/129 (24,0%)	NA [28,58; NA]	0,60 [0,32; 1,11] p=0,1041	0,66 [0,40; 1,09] p=0,1080	-8,20% [-17,90%; 1,60%] p=0,1010	0,45 [0,25; 0,80] p=0,0062

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	15/52 (28,8%)	NA [5,98; NA]	0,38 [0,14; 1,04] p=0,0559	0,47 [0,21; 1,05] p=0,0654	-15,40% [-30,80%; 0,00%] p=0,0505	0,32 [0,13; 0,78] p=0,0122
Hoch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	4/30 (13,3%)	NA [5,72; NA]	1,00 [0,23; 4,43] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,63] p=1,0000	0,00% [-17,20%; 17,20%] p=1,0000	0,62 [0,15; 2,54] p=0,5080
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9824								
IgG	15/100 (15,0%)	NA [NA; NA]	24/98 (24,5%)	NA [28,58; NA]	0,54 [0,27; 1,11] p=0,0940	0,61 [0,34; 1,10] p=0,0987	-9,50% [-20,50%; 1,50%] p=0,0915	0,46 [0,24; 0,89] p=0,0202
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	7/36 (19,4%)	NA [16,72; NA]	0,44 [0,10; 1,89] p=0,2669	0,50 [0,14; 1,76] p=0,2794	-9,80% [-26,40%; 6,80%] p=0,2487	0,45 [0,12; 1,73] p=0,2427
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2856								
Hochrisiko	15/123 (12,2%)	44,98 [NA; NA]	31/132 (23,5%)	NA [17,35; NA]	0,45 [0,23; 0,89] p=0,0194	0,52 [0,29; 0,91] p=0,0231	-11,30% [-20,50%; -2,00%] p=0,0169	0,31 [0,16; 0,59] p=0,0003
Standardrisiko	11/69 (15,9%)	NA [NA; NA]	17/70 (24,3%)	NA [27,83; NA]	0,59 [0,25; 1,38] p=0,2218	0,66 [0,33; 1,30] p=0,2261	-8,30% [-21,60%; 4,90%] p=0,2171	0,52 [0,24; 1,11] p=0,0909
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,7806								
≤30%	19/133 (14,3%)	44,98 [NA; NA]	25/121 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,33; 1,23] p=0,1808	0,69 [0,40; 1,19] p=0,1832	-6,40% [-15,70%; 3,00%] p=0,1814	0,48 [0,26; 0,89] p=0,0195
>30% – <60%	7/31 (22,6%)	NA [12,16; NA]	14/44 (31,8%)	27,83 [5,85; NA]	0,63 [0,22; 1,79] p=0,3835	0,71 [0,33; 1,55] p=0,3902	-9,20% [-29,40%; 10,90%] p=0,3689	0,45 [0,18; 1,12] p=0,0865
≥60%	5/42 (11,9%)	NA [28,52; NA]	10/43 (23,3%)	NA [5,75; NA]	0,45 [0,14; 1,44] p=0,1724	0,51 [0,19; 1,37] p=0,1830	-11,40% [-27,30%; 4,60%] p=0,1639	0,32 [0,11; 0,95] p=0,0401

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2953								
<60 ml/min/1,73 m ²	5/27 (18,5%)	NA [NA; NA]	7/43 (16,3%)	NA [5,98; NA]	1,17 [0,33; 4,14] p=0,8101	1,14 [0,40; 3,22] p=0,8084	2,20% [-16,10%; 20,60%] p=0,8109	0,76 [0,24; 2,44] p=0,6485
≥60 ml/min/1,73 m ²	26/181 (14,4%)	44,98 [NA; NA]	43/168 (25,6%)	NA [27,83; NA]	0,49 [0,28; 0,84] p=0,0086	0,56 [0,36; 0,87] p=0,0100	-11,20% [-19,60%; -2,90%] p=0,0084	0,37 [0,23; 0,61] p<0,0001
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3464								
Normal	27/184 (14,7%)	44,98 [NA; NA]	44/171 (25,7%)	NA [27,83; NA]	0,50 [0,29; 0,85] p=0,0094	0,57 [0,37; 0,88] p=0,0107	-11,10% [-19,40%; -2,70%] p=0,0091	0,38 [0,24; 0,63] p=0,0001
Beeinträchtigt	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	6/40 (15,0%)	NA [11,79; NA]	1,13 [0,28; 4,51] p=0,8600	1,11 [0,35; 3,54] p=0,8586	1,70% [-16,90%; 20,20%] p=0,8603	0,78 [0,22; 2,79] p=0,7015
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,7905								
Ja	14/103 (13,6%)	44,98 [NA; NA]	19/96 (19,8%)	NA [12,91; NA]	0,64 [0,30; 1,36] p=0,2412	0,69 [0,36; 1,29] p=0,2438	-6,20% [-16,60%; 4,20%] p=0,2408	0,39 [0,19; 0,79] p=0,0094
Nein	17/105 (16,2%)	NA [NA; NA]	31/115 (27,0%)	NA [18,20; NA]	0,52 [0,27; 1,02] p=0,0540	0,60 [0,35; 1,02] p=0,0589	-10,80% [-21,50%; 0,00%] p=0,0495	0,45 [0,25; 0,81] p=0,0081
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6499								
Ja	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/46 (19,6%)	12,91 [5,91; NA]	0,56 [0,18; 1,72] p=0,3103	0,61 [0,24; 1,59] p=0,3143	-7,60% [-22,10%; 7,00%] p=0,3091	0,35 [0,12; 1,02] p=0,0535
Nein	25/158 (15,8%)	44,98 [NA; NA]	41/165 (24,8%)	NA [28,58; NA]	0,57 [0,33; 0,99] p=0,0447	0,64 [0,41; 1,00] p=0,0478	-9,00% [-17,70%; -0,30%] p=0,0422	0,43 [0,26; 0,72] p=0,0011

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9533								
Ja	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	7/33 (21,2%)	12,91 [5,72; NA]	0,74 [0,21; 2,65] p=0,6490	0,79 [0,28; 2,21] p=0,6481	-4,50% [-23,80%; 14,80%] p=0,6443	0,47 [0,14; 1,50] p=0,1995
Nein	26/178 (14,6%)	44,98 [NA; NA]	43/178 (24,2%)	NA [28,58; NA]	0,54 [0,31; 0,92] p=0,0228	0,60 [0,39; 0,94] p=0,0251	-9,60% [-17,70%; -1,40%] p=0,0217	0,41 [0,25; 0,67] p=0,0004
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9873								
Ja	31/203 (15,3%)	44,98 [NA; NA]	49/205 (23,9%)	NA [28,58; NA]	0,57 [0,35; 0,94] p=0,0283	0,64 [0,43; 0,96] p=0,0305	-8,60% [-16,30%; -1,00%] p=0,0271	0,43 [0,27; 0,67] p=0,0003
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [12,91; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-46,50%; 13,20%] p=0,2733	NA [NA; NA] p=0,9990
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9811								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	27,83 [3,25; 27,83]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9985
Nein	31/200 (15,5%)	44,98 [NA; NA]	48/201 (23,9%)	NA [28,58; NA]	0,58 [0,35; 0,97] p=0,0351	0,65 [0,43; 0,97] p=0,0374	-8,40% [-16,10%; -0,60%] p=0,0338	0,43 [0,27; 0,69] p=0,0004
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,2373								
Ja	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	13/54 (24,1%)	12,91 [5,91; NA]	0,42 [0,15; 1,21] p=0,1032	0,49 [0,20; 1,19] p=0,1142	-12,30% [-26,70%; 2,10%] p=0,0945	0,25 [0,09; 0,69] p=0,0072
Nein	25/157 (15,9%)	44,98 [NA; NA]	37/157 (23,6%)	NA [29,37; NA]	0,61 [0,35; 1,08] p=0,0894	0,68 [0,43; 1,07] p=0,0924	-7,60% [-16,40%; 1,10%] p=0,0874	0,47 [0,28; 0,79] p=0,0045

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9840								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	27,83 [3,25; 27,83]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9985
Nein	31/203 (15,3%)	44,98 [NA; NA]	48/201 (23,9%)	NA [28,58; NA]	0,57 [0,35; 0,95] p=0,0293	0,64 [0,43; 0,96] p=0,0314	-8,60% [-16,30%; -0,90%] p=0,0283	0,43 [0,27; 0,68] p=0,0003
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2927								
Ja	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0%)	8,41 [5,72; NA]	0,45 [0,15; 1,32] p=0,1437	0,52 [0,21; 1,28] p=0,1538	-11,50% [-26,60%; 3,60%] p=0,1352	0,29 [0,10; 0,79] p=0,0152
Nein	25/160 (15,6%)	44,98 [NA; NA]	38/161 (23,6%)	NA [29,37; NA]	0,60 [0,34; 1,05] p=0,0724	0,66 [0,42; 1,04] p=0,0755	-8,00% [-16,60%; 0,70%] p=0,0704	0,46 [0,27; 0,77] p=0,0029
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9924								
0	21/114 (18,4%)	NA [NA; NA]	36/121 (29,8%)	29,37 [16,72; NA]	0,53 [0,29; 0,98] p=0,0433	0,62 [0,39; 0,99] p=0,0472	-11,30% [-22,10%; -0,50%] p=0,0400	0,41 [0,24; 0,70] p=0,0012
≥ 1	10/94 (10,6%)	44,98 [NA; NA]	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,27; 1,54] p=0,3235	0,68 [0,32; 1,46] p=0,3260	-4,90% [-14,70%; 4,80%] p=0,3225	0,48 [0,21; 1,11] p=0,0874
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3299								
Männlich	18/116 (15,5%)	NA [NA; NA]	24/124 (19,4%)	NA [28,58; NA]	0,77 [0,39; 1,50] p=0,4352	0,80 [0,46; 1,40] p=0,4361	-3,80% [-13,40%; 5,70%] p=0,4323	0,51 [0,27; 0,94] p=0,0302
Weiblich	13/92 (14,1%)	44,98 [NA; NA]	26/87 (29,9%)	29,37 [17,35; NA]	0,39 [0,18; 0,81] p=0,0109	0,47 [0,26; 0,86] p=0,0141	-15,80% [-27,70%; -3,80%] p=0,0099	0,33 [0,17; 0,66] p=0,0017

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – MySim-Q Total Impact Score – RCTTabelle 4-231 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	72/208 (34,6%)	NA [22,96; NA]	41/211 (19,4%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,43; 3,50] p=0,0004	1,81 [1,29; 2,52] p=0,0005	15,50% [7,20%; 23,90%] p=0,0003	1,45 [0,98; 2,14] p=0,0637
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9412								
Weiß	58/157 (36,9%)	29,37 [17,05; NA]	33/157 (21,0%)	NA [NA; NA]	2,20 [1,33; 3,64] p=0,0019	1,76 [1,22; 2,53] p=0,0025	15,90% [6,00%; 25,80%] p=0,0016	1,46 [0,95; 2,25] p=0,0819
Andere	14/51 (27,5%)	NA [27,89; NA]	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,82; 5,74] p=0,1135	1,85 [0,85; 4,04] p=0,1211	12,60% [-2,80%; 28,10%] p=0,1097	1,47 [0,61; 3,53] p=0,3916
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0334								
Europa	31/128 (24,2%)	NA [NA; NA]	27/129 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,67; 2,17] p=0,5291	1,16 [0,73; 1,82] p=0,5290	3,30% [-6,90%; 13,50%] p=0,5281	0,94 [0,56; 1,59] p=0,8265
Nordamerika	15/32 (46,9%)	17,18 [6,34; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	6,18 [1,76; 21,71] p=0,0028	3,75 [1,40; 10,07] p=0,0087	34,40% [13,60%; 55,10%] p=0,0012	2,96 [0,98; 8,93] p=0,0545
Andere	26/48 (54,2%)	12,12 [8,35; NA]	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	4,73 [1,93; 11,58] p=0,0005	2,71 [1,47; 5,00] p=0,0014	34,20% [16,20%; 52,10%] p=0,0002	2,41 [1,16; 5,00] p=0,0181
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0279								
PVd	8/26 (30,8%)	28,06 [3,25; NA]	10/28 (35,7%)	22,24 [1,64; 22,24]	0,80 [0,26; 2,49] p=0,7028	0,86 [0,40; 1,84] p=0,7012	-4,90% [-30,00%; 20,10%] p=0,6993	0,51 [0,19; 1,38] p=0,1841

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
DPd	64/182 (35,2%)	NA [22,96; NA]	31/183 (16,9%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,63; 4,35] p<0,0001	2,08 [1,42; 3,02] p=0,0001	18,20% [9,40%; 27,00%] p<0,0001	1,77 [1,15; 2,72] p=0,0093
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,7618								
1	19/68 (27,9%)	NA [18,33; NA]	13/68 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,73; 3,67] p=0,2269	1,46 [0,79; 2,72] p=0,2304	8,80% [-5,40%; 23,00%] p=0,2226	1,33 [0,66; 2,71] p=0,4228
2 oder 3	53/140 (37,9%)	29,37 [17,41; NA]	28/143 (19,6%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,46; 4,28] p=0,0007	1,93 [1,30; 2,87] p=0,0010	18,30% [7,90%; 28,60%] p=0,0005	1,52 [0,96; 2,41] p=0,0751
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0858								
I	50/136 (36,8%)	NA [17,41; NA]	22/132 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,91 [1,64; 5,17] p=0,0002	2,21 [1,42; 3,43] p=0,0004	20,10% [9,80%; 30,40%] p=0,0001	2,02 [1,22; 3,33] p=0,0063
II	17/60 (28,3%)	NA [18,33; NA]	15/65 (23,1%)	NA [22,24; NA]	1,32 [0,59; 2,95] p=0,5028	1,23 [0,67; 2,23] p=0,5020	5,30% [-10,10%; 20,60%] p=0,5015	0,85 [0,42; 1,73] p=0,6621
III	5/12 (41,7%)	NA [0,20; NA]	4/14 (28,6%)	5,58 [1,22; NA]	1,79 [0,35; 9,13] p=0,4926	1,46 [0,50; 4,23] p=0,4874	13,10% [-23,50%; 49,70%] p=0,4829	1,06 [0,28; 4,02] p=0,9342
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2855								
Ja	18/44 (40,9%)	9,17 [7,59; 22,80]	11/35 (31,4%)	8,51 [3,84; NA]	1,51 [0,59; 3,84] p=0,3882	1,30 [0,71; 2,38] p=0,3928	9,50% [-11,70%; 30,60%] p=0,3798	0,80 [0,37; 1,72] p=0,5687
Nein	54/164 (32,9%)	NA [29,37; NA]	30/176 (17,0%)	NA [NA; NA]	2,39 [1,43; 3,98] p=0,0007	1,93 [1,30; 2,86] p=0,0010	15,90% [6,80%; 25,00%] p=0,0006	1,63 [1,04; 2,55] p=0,0329

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,4316								
Niedrig	48/126 (38,1%)	29,37 [17,41; NA]	30/129 (23,3%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,18; 3,50] p=0,0103	1,64 [1,11; 2,41] p=0,0119	14,80% [3,70%; 26,00%] p=0,0093	1,39 [0,88; 2,19] p=0,1639
Intermediär	17/52 (32,7%)	NA [12,12; NA]	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	3,72 [1,33; 10,42] p=0,0097	2,83 [1,21; 6,61] p=0,0160	21,20% [5,70%; 36,60%] p=0,0072	2,37 [0,93; 6,03] p=0,0695
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [22,14; NA]	5/30 (16,7%)	NA [3,84; NA]	1,52 [0,42; 5,47] p=0,5221	1,40 [0,50; 3,92] p=0,5220	6,70% [-13,50%; 26,80%] p=0,5171	1,08 [0,32; 3,59] p=0,9039
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0975								
IgG	39/100 (39,0%)	27,89 [11,99; NA]	19/98 (19,4%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,40; 5,05] p=0,0025	2,01 [1,25; 3,23] p=0,0037	19,60% [7,30%; 32,00%] p=0,0019	1,79 [1,03; 3,11] p=0,0373
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,16; 2,33] p=0,4744	0,66 [0,21; 2,06] p=0,4772	-6,50% [-24,00%; 11,00%] p=0,4639	0,61 [0,18; 2,09] p=0,4293
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zyto genetisches Risiko, Interaktion: p=0,9750								
Hochrisiko	41/123 (33,3%)	NA [22,96; NA]	22/132 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,38; 4,52] p=0,0021	2,00 [1,27; 3,16] p=0,0029	16,70% [6,20%; 27,10%] p=0,0018	1,57 [0,93; 2,65] p=0,0883
Standardrisiko	27/69 (39,1%)	29,37 [13,34; NA]	16/70 (22,9%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,04; 4,54] p=0,0387	1,71 [1,02; 2,88] p=0,0433	16,30% [1,10%; 31,40%] p=0,0352	1,61 [0,87; 3,00] p=0,1290
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,9724								
$\leq 30\%$	48/133 (36,1%)	NA [22,14; NA]	26/121 (21,5%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,18; 3,61] p=0,0107	1,68 [1,12; 2,53] p=0,0129	14,60% [3,60%; 25,60%] p=0,0090	1,39 [0,86; 2,25] p=0,1764

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
>30% – <60%	11/31 (35,5%)	NA [7,59; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	2,48 [0,86; 7,16] p=0,0920	1,95 [0,89; 4,28] p=0,0955	17,30% [-3,00%; 37,60%] p=0,0954	1,46 [0,59; 3,65] p=0,4150
≥60%	13/42 (31,0%)	NA [9,17; NA]	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]	2,31 [0,81; 6,53] p=0,1129	1,90 [0,84; 4,29] p=0,1221	14,70% [-3,10%; 32,50%] p=0,1064	1,71 [0,68; 4,31] p=0,2570
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0165								
<60 ml/min/1,73 m ²	6/27 (22,2%)	NA [11,50; NA]	12/43 (27,9%)	NA [3,02; NA]	0,74 [0,24; 2,27] p=0,5989	0,80 [0,34; 1,87] p=0,6010	-5,70% [-26,30%; 14,90%] p=0,5892	0,57 [0,21; 1,53] p=0,2641
≥60 ml/min/1,73 m ²	66/181 (36,5%)	29,37 [22,14; NA]	29/168 (17,3%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,67; 4,54] p<0,0001	2,11 [1,44; 3,10] p=0,0001	19,20% [10,20%; 28,20%] p<0,0001	1,84 [1,19; 2,85] p=0,0065
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6735								
Normal	61/184 (33,2%)	NA [28,06; NA]	31/171 (18,1%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,36; 3,68] p=0,0013	1,83 [1,25; 2,67] p=0,0018	15,00% [6,10%; 23,90%] p=0,0010	1,57 [1,02; 2,43] p=0,0401
Beeinträchtigt	11/24 (45,8%)	13,34 [2,56; NA]	10/40 (25,0%)	NA [3,02; NA]	2,54 [0,87; 7,44] p=0,0882	1,83 [0,92; 3,66] p=0,0855	20,80% [-3,20%; 44,90%] p=0,0893	1,29 [0,54; 3,07] p=0,5668
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0821								
Ja	40/103 (38,8%)	28,06 [13,31; NA]	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	3,72 [1,86; 7,43] p=0,0001	2,66 [1,55; 4,58] p=0,0004	24,30% [12,50%; 36,00%] p<0,0001	2,09 [1,13; 3,86] p=0,0181
Nein	32/105 (30,5%)	NA [NA; NA]	27/115 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,79; 2,60] p=0,2430	1,30 [0,84; 2,01] p=0,2437	7,00% [-4,70%; 18,70%] p=0,2422	1,13 [0,68; 1,89] p=0,6451

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5593								
Ja	15/50 (30,0%)	NA [7,62; NA]	8/46 (17,4%)	22,24 [22,24; NA]	2,04 [0,77; 5,39] p=0,1503	1,73 [0,81; 3,68] p=0,1591	12,60% [-4,20%; 29,40%] p=0,1406	1,04 [0,43; 2,54] p=0,9322
Nein	57/158 (36,1%)	NA [22,80; NA]	33/165 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,26 [1,37; 3,73] p=0,0013	1,80 [1,25; 2,61] p=0,0017	16,10% [6,40%; 25,70%] p=0,0011	1,56 [1,01; 2,40] p=0,0431
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3580								
Ja	10/30 (33,3%)	28,06 [3,09; NA]	3/33 (9,1%)	22,24 [4,34; NA]	5,00 [1,22; 20,45] p=0,0185	3,67 [1,11; 12,07] p=0,0326	24,20% [4,70%; 43,80%] p=0,0149	2,14 [0,57; 8,10] p=0,2622
Nein	62/178 (34,8%)	NA [22,80; NA]	38/178 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,23; 3,16] p=0,0047	1,63 [1,15; 2,31] p=0,0056	13,50% [4,30%; 22,70%] p=0,0042	1,40 [0,93; 2,10] p=0,1053
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,4332								
Ja	71/203 (35,0%)	NA [22,96; NA]	39/205 (19,0%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,46; 3,60] p=0,0003	1,84 [1,31; 2,58] p=0,0004	16,00% [7,50%; 24,40%] p=0,0002	1,52 [1,03; 2,25] p=0,0365
Nein	1/5 (20,0%)	NA [0,26; NA]	2/6 (33,3%)	4,34 [0,95; NA]	0,50 [0,03; 7,99] p=0,6374	0,60 [0,07; 4,83] p=0,6313	-13,30% [-64,80%; 38,20%] p=0,6118	0,88 [0,07; 10,26] p=0,9183
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,6321								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,26; NA]	1/10 (10,0%)	NA [22,24; NA]	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	2,50 [0,27; 22,86] p=0,4171	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049	2,08 [0,18; 23,44] p=0,5544
Nein	70/200 (35,0%)	NA [22,96; NA]	40/201 (19,9%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,38; 3,41] p=0,0007	1,76 [1,26; 2,46] p=0,0010	15,10% [6,50%; 23,70%] p=0,0006	1,44 [0,98; 2,13] p=0,0649

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9054								
Ja	15/51 (29,4%)	NA [9,17; NA]	8/54 (14,8%)	NA [22,24; NA]	2,40 [0,92; 6,27] p=0,0720	1,99 [0,92; 4,28] p=0,0801	14,60% [-1,10%; 30,30%] p=0,0682	1,37 [0,57; 3,29] p=0,4873
Nein	57/157 (36,3%)	NA [22,14; NA]	33/157 (21,0%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,29; 3,54] p=0,0028	1,73 [1,20; 2,49] p=0,0035	15,30% [5,40%; 25,10%] p=0,0024	1,50 [0,98; 2,31] p=0,0640
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9286								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [1,91; NA]	1/10 (10,0%)	NA [22,24; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,00 [0,06; 16,93] p=1,0000
Nein	71/203 (35,0%)	NA [22,96; NA]	40/201 (19,9%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,38; 3,40] p=0,0007	1,76 [1,26; 2,46] p=0,0010	15,10% [6,50%; 23,60%] p=0,0006	1,46 [0,99; 2,15] p=0,0574
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9560								
Ja	14/48 (29,2%)	NA [9,17; NA]	7/50 (14,0%)	NA [22,24; NA]	2,53 [0,92; 6,96] p=0,0688	2,08 [0,92; 4,71] p=0,0780	15,20% [-0,90%; 31,20%] p=0,0641	1,34 [0,53; 3,40] p=0,5363
Nein	58/160 (36,3%)	NA [22,14; NA]	34/161 (21,1%)	NA [NA; NA]	2,12 [1,29; 3,49] p=0,0028	1,72 [1,20; 2,47] p=0,0035	15,10% [5,40%; 24,90%] p=0,0024	1,50 [0,98; 2,30] p=0,0607
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2924								
0	36/114 (31,6%)	NA [28,52; NA]	17/121 (14,0%)	NA [NA; NA]	2,82 [1,48; 5,39] p=0,0013	2,25 [1,34; 3,77] p=0,0021	17,50% [7,00%; 28,10%] p=0,0011	1,81 [1,02; 3,23] p=0,0442
≥1	36/94 (38,3%)	17,41 [9,10; NA]	24/90 (26,7%)	NA [22,24; NA]	1,71 [0,91; 3,19] p=0,0934	1,44 [0,94; 2,20] p=0,0974	11,60% [-1,80%; 25,00%] p=0,0893	1,21 [0,72; 2,03] p=0,4740

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7345								
Männlich	42/116 (36,2%)	NA [22,96; NA]	25/124 (20,2%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,26; 4,01] p=0,0057	1,80 [1,17; 2,75] p=0,0070	16,00% [4,80%; 27,30%] p=0,0051	1,43 [0,87; 2,35] p=0,1628
Weiblich	30/92 (32,6%)	NA [17,05; NA]	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	2,15 [1,07; 4,31] p=0,0300	1,77 [1,04; 3,02] p=0,0346	14,20% [1,60%; 26,80%] p=0,0266	1,56 [0,85; 2,88] p=0,1489

Tabelle 4-232 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verbesserung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	43/208 (20,7%)	NA [35,48; NA]	25/211 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,96 [1,15; 3,36] p=0,0128	1,77 [1,12; 2,79] p=0,0148	9,00% [2,00%; 16,00%] p=0,0122	1,11 [0,67; 1,84] p=0,6867
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4639								
Weiß	33/157 (21,0%)	NA [38,64; NA]	21/157 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,95; 3,14] p=0,0732	1,57 [0,95; 2,59] p=0,0767	7,60% [-0,70%; 15,90%] p=0,0712	1,04 [0,60; 1,80] p=0,8955
Andere	10/51 (19,6%)	35,48 [34,10; NA]	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	3,05 [0,89; 10,44] p=0,0674	2,65 [0,89; 7,91] p=0,0813	12,20% [-0,70%; 25,10%] p=0,0647	1,61 [0,49; 5,27] p=0,4327
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0490								
Europa	16/128 (12,5%)	NA [35,48; NA]	17/129 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,45; 1,96] p=0,8711	0,95 [0,50; 1,79] p=0,8709	-0,70% [-8,90%; 7,50%] p=0,8709	0,65 [0,32; 1,29] p=0,2184

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nordamerika	11/32 (34,4%)	33,97 [22,70; 33,97]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	7,86 [1,58; 39,17] p=0,0055	5,50 [1,32; 22,86] p=0,0190	28,10% [9,70%; 46,60%] p=0,0028	3,38 [0,75; 15,33] p=0,1142
Andere	16/48 (33,3%)	38,64 [17,61; NA]	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	3,67 [1,29; 10,40] p=0,0118	2,78 [1,19; 6,50] p=0,0186	21,30% [5,20%; 37,40%] p=0,0094	1,91 [0,74; 4,93] p=0,1819
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0386								
PVd	2/26 (7,7%)	NA [11,96; NA]	5/28 (17,9%)	NA [5,82; NA]	0,38 [0,07; 2,18] p=0,2710	0,43 [0,09; 2,03] p=0,2871	-10,20% [-27,70%; 7,30%] p=0,2549	0,23 [0,04; 1,23] p=0,0860
DPd	41/182 (22,5%)	NA [34,10; NA]	20/183 (10,9%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,33; 4,23] p=0,0030	2,06 [1,26; 3,38] p=0,0041	11,60% [4,00%; 19,20%] p=0,0027	1,38 [0,80; 2,36] p=0,2453
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9179								
1	13/68 (19,1%)	NA [35,48; NA]	9/68 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,61; 3,91] p=0,3534	1,44 [0,66; 3,15] p=0,3558	5,90% [-6,50%; 18,20%] p=0,3501	1,08 [0,46; 2,58] p=0,8529
2 oder 3	30/140 (21,4%)	38,64 [34,10; NA]	16/143 (11,2%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,12; 4,18] p=0,0198	1,92 [1,09; 3,35] p=0,0230	10,20% [1,70%; 18,80%] p=0,0187	1,16 [0,63; 2,14] p=0,6413
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0848								
I	31/136 (22,8%)	38,64 [34,10; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,70 [1,34; 5,44] p=0,0043	2,31 [1,27; 4,22] p=0,0063	12,90% [4,30%; 21,60%] p=0,0035	1,64 [0,85; 3,15] p=0,1389
II	10/60 (16,7%)	NA [35,48; NA]	8/65 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,52; 3,89] p=0,4897	1,35 [0,57; 3,20] p=0,4900	4,40% [-8,00%; 16,70%] p=0,4893	0,74 [0,29; 1,91] p=0,5369
III	2/12 (16,7%)	NA [2,69; NA]	4/14 (28,6%)	22,37 [2,14; NA]	0,50 [0,07; 3,38] p=0,4812	0,58 [0,13; 2,65] p=0,4848	-11,90% [-43,60%; 19,80%] p=0,4616	0,32 [0,06; 1,75] p=0,1864

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,5163								
Ja	12/44 (27,3%)	35,48 [12,19; NA]	6/35 (17,1%)	22,37 [5,82; NA]	1,81 [0,60; 5,45] p=0,2894	1,59 [0,66; 3,81] p=0,2976	10,10% [-8,00%; 28,30%] p=0,2737	0,78 [0,28; 2,12] p=0,6197
Nein	31/164 (18,9%)	NA [34,10; NA]	19/176 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,93 [1,04; 3,57] p=0,0352	1,75 [1,03; 2,98] p=0,0383	8,10% [0,60%; 15,70%] p=0,0352	1,19 [0,67; 2,11] p=0,5639
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,2211								
Niedrig	29/126 (23,0%)	NA [34,10; NA]	16/129 (12,4%)	NA [NA; NA]	2,11 [1,08; 4,12] p=0,0265	1,86 [1,06; 3,25] p=0,0301	10,60% [1,30%; 19,90%] p=0,0252	1,24 [0,67; 2,30] p=0,4921
Intermediär	11/52 (21,2%)	38,64 [38,64; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,52 [0,81; 7,86] p=0,1046	2,20 [0,82; 5,89] p=0,1166	11,50% [-2,20%; 25,20%] p=0,0985	1,44 [0,49; 4,22] p=0,5047
Hoch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	4/30 (13,3%)	NA [3,75; NA]	0,72 [0,15; 3,54] p=0,6901	0,75 [0,18; 3,07] p=0,6890	-3,30% [-19,60%; 12,90%] p=0,6872	0,51 [0,11; 2,29] p=0,3773
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0277								
IgG	27/100 (27,0%)	34,10 [33,97; NA]	9/98 (9,2%)	NA [NA; NA]	3,66 [1,62; 8,27] p=0,0012	2,94 [1,46; 5,93] p=0,0026	17,80% [7,40%; 28,20%] p=0,0008	2,10 [0,99; 4,49] p=0,0540
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [28,12; NA]	7/36 (19,4%)	NA [22,37; NA]	0,44 [0,10; 1,89] p=0,2669	0,50 [0,14; 1,76] p=0,2794	-9,80% [-26,40%; 6,80%] p=0,2487	0,42 [0,11; 1,64] p=0,2130
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7709								
Hochrisiko	24/123 (19,5%)	38,64 [34,10; NA]	13/132 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,07; 4,58] p=0,0289	1,98 [1,06; 3,71] p=0,0330	9,70% [1,00%; 18,30%] p=0,0286	1,16 [0,58; 2,31] p=0,6717

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Standardrisiko	18/69 (26,1%)	35,48 [33,97; NA]	11/70 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,82; 4,38] p=0,1338	1,66 [0,85; 3,25] p=0,1395	10,40% [-3,00%; 23,80%] p=0,1297	1,35 [0,64; 2,86] p=0,4351
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5349								
≤30%	27/133 (20,3%)	NA [34,10; NA]	16/121 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,85; 3,28] p=0,1338	1,53 [0,87; 2,71] p=0,1385	7,10% [-2,00%; 16,20%] p=0,1282	1,02 [0,55; 1,90] p=0,9527
>30% – <60%	7/31 (22,6%)	NA [13,80; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	3,99 [0,94; 16,88] p=0,0495	3,31 [0,93; 11,82] p=0,0650	15,80% [-0,70%; 32,30%] p=0,0611	2,29 [0,59; 8,89] p=0,2312
≥60%	9/42 (21,4%)	38,64 [38,64; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,54; 5,23] p=0,3689	1,54 [0,60; 3,94] p=0,3718	7,50% [-8,70%; 23,60%] p=0,3647	0,96 [0,33; 2,78] p=0,9380
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0343								
<60 ml/min/1,73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	9/43 (20,9%)	NA [13,96; NA]	0,66 [0,18; 2,39] p=0,5249	0,71 [0,24; 2,07] p=0,5286	-6,10% [-24,20%; 12,00%] p=0,5077	0,45 [0,14; 1,47] p=0,1875
≥60 ml/min/1,73 m ²	39/181 (21,5%)	NA [34,10; NA]	16/168 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,61 [1,40; 4,88] p=0,0021	2,26 [1,31; 3,89] p=0,0032	12,00% [4,60%; 19,50%] p=0,0016	1,52 [0,85; 2,74] p=0,1611
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4245								
Normal	34/184 (18,5%)	NA [35,48; NA]	16/171 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,20 [1,16; 4,14] p=0,0137	1,98 [1,13; 3,44] p=0,0165	9,10% [2,00%; 16,20%] p=0,0119	1,33 [0,73; 2,43] p=0,3496
Beeinträchtigt	9/24 (37,5%)	34,10 [5,75; 34,10]	9/40 (22,5%)	22,37 [5,78; NA]	2,07 [0,68; 6,28] p=0,1998	1,67 [0,77; 3,61] p=0,1953	15,00% [-8,30%; 38,30%] p=0,2069	0,84 [0,32; 2,21] p=0,7291

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0996								
Ja	24/103 (23,3%)	38,64 [33,97; NA]	7/96 (7,3%)	NA [NA; NA]	3,86 [1,58; 9,45] p=0,0019	3,20 [1,44; 7,07] p=0,0042	16,00% [6,30%; 25,70%] p=0,0012	1,88 [0,81; 4,40] p=0,1439
Nein	19/105 (18,1%)	NA [35,48; NA]	18/115 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,59; 2,41] p=0,6292	1,16 [0,64; 2,08] p=0,6287	2,40% [-7,50%; 12,40%] p=0,6292	0,81 [0,42; 1,55] p=0,5170
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4201								
Ja	7/50 (14,0%)	38,64 [38,64; NA]	4/46 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,47; 6,27] p=0,4174	1,61 [0,50; 5,14] p=0,4216	5,30% [-7,30%; 17,90%] p=0,4094	0,69 [0,19; 2,46] p=0,5624
Nein	36/158 (22,8%)	NA [34,10; NA]	21/165 (12,7%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,12; 3,65] p=0,0180	1,79 [1,09; 2,93] p=0,0203	10,10% [1,80%; 18,30%] p=0,0173	1,26 [0,74; 2,17] p=0,3950
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5038								
Ja	5/30 (16,7%)	38,64 [12,32; NA]	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	6,40 [0,70; 58,33] p=0,0677	5,50 [0,68; 44,44] p=0,1098	13,60% [-0,90%; 28,20%] p=0,0664	2,09 [0,23; 18,95] p=0,5122
Nein	38/178 (21,3%)	NA [34,10; NA]	24/178 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,99; 3,05] p=0,0507	1,58 [0,99; 2,52] p=0,0537	7,90% [0,00%; 15,70%] p=0,0492	1,11 [0,67; 1,86] p=0,6839
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9999								
Ja	43/203 (21,2%)	NA [35,48; NA]	25/205 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,13; 3,31] p=0,0150	1,74 [1,10; 2,73] p=0,0169	9,00% [1,80%; 16,20%] p=0,0143	1,14 [0,69; 1,87] p=0,6175
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9822								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [8,54; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Nein	42/200 (21,0%)	NA [35,48; NA]	25/201 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,09; 3,21] p=0,0217	1,69 [1,07; 2,66] p=0,0240	8,60% [1,30%; 15,80%] p=0,0208	1,09 [0,66; 1,80] p=0,7309
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,6529								
Ja	7/51 (13,7%)	NA [38,64; NA]	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,55; 7,25] p=0,2930	1,85 [0,58; 5,95] p=0,3004	6,30% [-5,40%; 18,10%] p=0,2918	0,81 [0,22; 2,91] p=0,7433
Nein	36/157 (22,9%)	NA [34,10; NA]	21/157 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,93 [1,07; 3,48] p=0,0283	1,71 [1,05; 2,80] p=0,0313	9,60% [1,10%; 18,00%] p=0,0269	1,22 [0,71; 2,10] p=0,4672
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9818								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [8,54; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Nein	42/203 (20,7%)	NA [35,48; NA]	25/201 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,07; 3,15] p=0,0260	1,66 [1,05; 2,62] p=0,0284	8,30% [1,10%; 15,50%] p=0,0247	1,08 [0,66; 1,78] p=0,7612
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,6255								
Ja	7/48 (14,6%)	NA [38,64; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,54; 7,19] p=0,3045	1,82 [0,57; 5,83] p=0,3115	6,60% [-5,90%; 19,10%] p=0,3019	0,78 [0,22; 2,81] p=0,7046
Nein	36/160 (22,5%)	NA [34,10; NA]	21/161 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,07; 3,49] p=0,0269	1,73 [1,05; 2,82] p=0,0298	9,50% [1,20%; 17,80%] p=0,0256	1,22 [0,71; 2,10] p=0,4685

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySI_m-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8334								
0	19/114 (16,7%)	NA [34,10; NA]	11/121 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,91; 4,41] p=0,0826	1,83 [0,91; 3,68] p=0,0883	7,60% [-1,00%; 16,10%] p=0,0823	1,22 [0,57; 2,59] p=0,6050
≥1	24/94 (25,5%)	35,48 [28,12; NA]	14/90 (15,6%)	NA [22,37; NA]	1,86 [0,89; 3,88] p=0,0956	1,64 [0,91; 2,97] p=0,1011	10,00% [-1,60%; 21,50%] p=0,0909	1,06 [0,54; 2,06] p=0,8712
MySI_m-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7776								
Männlich	24/116 (20,7%)	NA [38,64; NA]	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	2,05 [1,00; 4,19] p=0,0467	1,83 [1,00; 3,37] p=0,0511	9,40% [0,20%; 18,60%] p=0,0462	1,11 [0,57; 2,17] p=0,7546
Weiblich	19/92 (20,7%)	35,48 [33,97; NA]	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,80; 4,04] p=0,1528	1,63 [0,83; 3,23] p=0,1587	8,00% [-2,80%; 18,80%] p=0,1471	1,14 [0,53; 2,41] p=0,7432

Tabelle 4-233 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MySI_m-Q Total Impact Score – Erstmalige Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySI_m-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	48/208 (23,1%)	NA [NA; NA]	44/211 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6005	1,10 [0,76; 1,59] p=0,6043	2,10% [-5,90%; 10,10%] p=0,6036	0,93 [0,61; 1,41] p=0,7223
MySI_m-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1711								
Weiß	39/157 (24,8%)	NA [NA; NA]	30/157 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,82; 2,40] p=0,2207	1,30 [0,85; 1,98] p=0,2224	5,70% [-3,40%; 14,90%] p=0,2189	1,09 [0,67; 1,75] p=0,7355

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	14/54 (25,9%)	NA [11,20; NA]	0,61 [0,24; 1,57] p=0,3076	0,68 [0,32; 1,43] p=0,3114	-8,30% [-24,00%; 7,40%] p=0,3010	0,52 [0,22; 1,23] p=0,1363
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2861								
Europa	33/128 (25,8%)	NA [33,38; NA]	30/129 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,65; 2,02] p=0,6386	1,11 [0,72; 1,70] p=0,6382	2,50% [-8,00%; 13,00%] p=0,6378	0,95 [0,57; 1,56] p=0,8301
Nordamerika	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,71 [0,63; 11,59] p=0,1719	2,33 [0,66; 8,23] p=0,1877	12,50% [-5,00%; 30,00%] p=0,1621	2,13 [0,55; 8,25] p=0,2757
Andere	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,26; 1,95] p=0,5066	0,76 [0,33; 1,72] p=0,5070	-5,30% [-20,90%; 10,30%] p=0,5025	0,55 [0,22; 1,38] p=0,2033
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0953								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [18,33; NA]	7/28 (25,0%)	NA [2,99; NA]	0,39 [0,09; 1,71] p=0,2075	0,46 [0,13; 1,60] p=0,2227	-13,50% [-33,70%; 6,70%] p=0,1915	0,28 [0,07; 1,13] p=0,0730
DPd	45/182 (24,7%)	NA [NA; NA]	37/183 (20,2%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,79; 2,12] p=0,3030	1,22 [0,83; 1,79] p=0,3038	4,50% [-4,00%; 13,10%] p=0,3017	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8577
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,0079								
1	21/68 (30,9%)	NA [22,31; NA]	11/68 (16,2%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,01; 5,29] p=0,0440	1,91 [1,00; 3,65] p=0,0503	14,70% [0,70%; 28,70%] p=0,0401	2,04 [0,98; 4,22] p=0,0566
2 oder 3	27/140 (19,3%)	NA [NA; NA]	33/143 (23,1%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,45; 1,41] p=0,4361	0,84 [0,53; 1,31] p=0,4365	-3,80% [-13,30%; 5,70%] p=0,4345	0,58 [0,35; 0,98] p=0,0412

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: $p=0,3941$								
I	32/136 (23,5%)	NA [NA; NA]	34/132 (25,8%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,51; 1,55] $p=0,6727$	0,91 [0,60; 1,39] $p=0,6722$	-2,20% [-12,50%; 8,10%] $p=0,6721$	0,75 [0,46; 1,22] $p=0,2477$
II	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	8/65 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,75; 5,16] $p=0,1637$	1,76 [0,79; 3,95] $p=0,1700$	9,40% [-3,80%; 22,50%] $p=0,1625$	1,47 [0,60; 3,58] $p=0,3954$
III	3/12 (25,0%)	NA [0,16; NA]	2/14 (14,3%)	NA [1,28; NA]	2,00 [0,27; 14,59] $p=0,4980$	1,75 [0,35; 8,79] $p=0,4969$	10,70% [-19,90%; 41,30%] $p=0,4925$	1,72 [0,29; 10,31] $p=0,5534$
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: $p=0,9989$								
Ja	10/44 (22,7%)	NA [18,33; NA]	7/35 (20,0%)	NA [5,75; NA]	1,18 [0,40; 3,49] $p=0,7709$	1,14 [0,48; 2,68] $p=0,7702$	2,70% [-15,40%; 20,90%] $p=0,7682$	0,93 [0,35; 2,48] $p=0,8804$
Nein	38/164 (23,2%)	NA [NA; NA]	37/176 (21,0%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,68; 1,89] $p=0,6336$	1,10 [0,74; 1,64] $p=0,6332$	2,10% [-6,70%; 11,00%] $p=0,6334$	0,90 [0,57; 1,42] $p=0,6553$
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: $p=0,5713$								
Niedrig	27/126 (21,4%)	NA [NA; NA]	29/129 (22,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,52; 1,70] $p=0,8395$	0,95 [0,60; 1,51] $p=0,8393$	-1,10% [-11,20%; 9,10%] $p=0,8392$	0,78 [0,46; 1,32] $p=0,3490$
Intermediär	13/52 (25,0%)	NA [18,30; NA]	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,50; 3,10] $p=0,6432$	1,18 [0,58; 2,39] $p=0,6423$	3,80% [-12,30%; 20,00%] $p=0,6412$	1,01 [0,45; 2,27] $p=0,9745$
Hoch	8/30 (26,7%)	NA [18,33; NA]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	2,36 [0,63; 8,92] $p=0,2005$	2,00 [0,67; 5,94] $p=0,2119$	13,30% [-6,60%; 33,30%] $p=0,1904$	1,50 [0,42; 5,28] $p=0,5291$

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2083								
IgG	25/100 (25,0%)	NA [33,38; NA]	16/98 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,85; 3,44] p=0,1331	1,53 [0,87; 2,69] p=0,1375	8,70% [-2,50%; 19,90%] p=0,1293	1,39 [0,74; 2,62] p=0,3035
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	8/36 (22,2%)	NA [12,45; NA]	0,52 [0,14; 1,93] p=0,3249	0,58 [0,19; 1,74] p=0,3327	-9,30% [-27,30%; 8,70%] p=0,3100	0,58 [0,17; 1,93] p=0,3736
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6723								
Hochrisiko	29/123 (23,6%)	NA [NA; NA]	29/132 (22,0%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,61; 1,97] p=0,7601	1,07 [0,68; 1,69] p=0,7596	1,60% [-8,70%; 11,90%] p=0,7598	0,86 [0,51; 1,45] p=0,5787
Standardrisiko	16/69 (23,2%)	NA [33,38; NA]	14/70 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,54; 2,71] p=0,6490	1,16 [0,61; 2,19] p=0,6483	3,20% [-10,50%; 16,90%] p=0,6476	1,03 [0,50; 2,13] p=0,9271
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5029								
$\leq 30\%$	32/133 (24,1%)	NA [NA; NA]	27/121 (22,3%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,61; 1,98] p=0,7426	1,08 [0,69; 1,69] p=0,7423	1,70% [-8,60%; 12,10%] p=0,7417	0,90 [0,54; 1,51] p=0,6895
$>30\% - <60\%$	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,22; 2,50] p=0,6382	0,79 [0,29; 2,13] p=0,6387	-4,30% [-21,90%; 13,30%] p=0,6300	0,62 [0,21; 1,86] p=0,3932
$\geq 60\%$	11/42 (26,2%)	NA [17,77; NA]	7/43 (16,3%)	NA [12,45; NA]	1,82 [0,63; 5,28] p=0,2663	1,61 [0,69; 3,75] p=0,2711	9,90% [-7,40%; 27,20%] p=0,2609	1,39 [0,53; 3,63] p=0,4992
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0675								
<60 ml/min/1,73 m ²	7/27 (25,9%)	NA [4,40; NA]	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	3,41 [0,89; 13,05] p=0,0648	2,79 [0,90; 8,63] p=0,0755	16,60% [-2,00%; 35,30%] p=0,0810	2,73 [0,80; 9,38] p=0,1102

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	41/181 (22,7%)	NA [NA; NA]	40/168 (23,8%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,57; 1,54] p=0,7983	0,95 [0,65; 1,39] p=0,7980	-1,20% [-10,00%; 7,70%] p=0,7981	0,76 [0,49; 1,19] p=0,2300
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3458								
Normal	44/184 (23,9%)	NA [NA; NA]	41/171 (24,0%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,61; 1,62] p=0,9888	1,00 [0,69; 1,45] p=0,9888	-0,10% [-8,90%; 8,80%] p=0,9888	0,83 [0,54; 1,27] p=0,3830
Beeinträchtigt	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,47 [0,50; 12,13] p=0,2591	2,22 [0,54; 9,09] p=0,2666	9,20% [-7,80%; 26,20%] p=0,2905	1,91 [0,42; 8,58] p=0,4003
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,1484								
Ja	20/103 (19,4%)	NA [NA; NA]	21/96 (21,9%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,43; 1,71] p=0,6692	0,89 [0,51; 1,53] p=0,6686	-2,50% [-13,70%; 8,80%] p=0,6688	0,71 [0,38; 1,32] p=0,2804
Nein	28/105 (26,7%)	NA [33,38; NA]	23/115 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,78; 2,73] p=0,2429	1,33 [0,82; 2,16] p=0,2440	6,70% [-4,50%; 17,80%] p=0,2425	1,14 [0,65; 1,98] p=0,6523
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1775								
Ja	10/50 (20,0%)	NA [28,25; NA]	11/46 (23,9%)	NA [2,56; NA]	0,80 [0,30; 2,10] p=0,6449	0,84 [0,39; 1,78] p=0,6436	-3,90% [-20,50%; 12,70%] p=0,6437	0,46 [0,19; 1,13] p=0,0915
Nein	38/158 (24,1%)	NA [NA; NA]	33/165 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,75; 2,15] p=0,3803	1,20 [0,80; 1,82] p=0,3805	4,10% [-5,00%; 13,10%] p=0,3796	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8666
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0276								
Ja	5/30 (16,7%)	NA [18,33; NA]	10/33 (30,3%)	NA [2,10; NA]	0,46 [0,14; 1,55] p=0,2080	0,55 [0,21; 1,43] p=0,2188	-13,60% [-34,20%; 6,90%] p=0,1941	0,31 [0,10; 0,94] p=0,0377

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	43/178 (24,2%)	NA [NA; NA]	34/178 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,81; 2,24] p=0,2473	1,26 [0,85; 1,89] p=0,2486	5,10% [-3,50%; 13,60%] p=0,2457	1,09 [0,69; 1,72] p=0,7039
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9842								
Ja	48/203 (23,6%)	NA [NA; NA]	42/205 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,75; 1,92] p=0,4424	1,15 [0,80; 1,66] p=0,4425	3,20% [-4,90%; 11,20%] p=0,4416	0,96 [0,63; 1,46] p=0,8439
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	2,56 [2,30; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833	NA [NA; NA] p=0,9985
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9779								
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9977
Nein	48/200 (24,0%)	NA [NA; NA]	42/201 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,75; 1,91] p=0,4568	1,15 [0,80; 1,65] p=0,4569	3,10% [-5,10%; 11,30%] p=0,4560	0,96 [0,63; 1,45] p=0,8394
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,2869								
Ja	10/51 (19,6%)	NA [28,25; NA]	12/54 (22,2%)	NA [18,23; NA]	0,85 [0,33; 2,19] p=0,7433	0,88 [0,42; 1,86] p=0,7426	-2,60% [-18,20%; 12,90%] p=0,7417	0,52 [0,22; 1,24] p=0,1418
Nein	38/157 (24,2%)	NA [NA; NA]	32/157 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,73; 2,13] p=0,4167	1,19 [0,78; 1,80] p=0,4170	3,80% [-5,40%; 13,00%] p=0,4154	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8685
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9812								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9978

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	48/203 (23,6%)	NA [NA; NA]	42/201 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,73; 1,88] p=0,5071	1,13 [0,79; 1,63] p=0,5071	2,70% [-5,40%; 10,90%] p=0,5063	0,95 [0,62; 1,44] p=0,7958
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3981								
Ja	10/48 (20,8%)	NA [28,25; NA]	11/50 (22,0%)	NA [18,23; NA]	0,93 [0,35; 2,45] p=0,8887	0,95 [0,44; 2,02] p=0,8881	-1,20% [-17,40%; 15,10%] p=0,8880	0,57 [0,23; 1,38] p=0,2100
Nein	38/160 (23,8%)	NA [NA; NA]	33/161 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,71; 2,05] p=0,4833	1,16 [0,77; 1,75] p=0,4833	3,30% [-5,80%; 12,30%] p=0,4823	1,01 [0,63; 1,61] p=0,9696
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6004								
0	28/114 (24,6%)	NA [33,38; 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	0,96 [0,55; 1,66] p=0,8768
≥1	20/94 (21,3%)	NA [NA; NA]	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,47; 1,91] p=0,8768	0,96 [0,55; 1,66] p=0,8765	-0,90% [-12,90%; 11,00%] p=0,8765	0,88 [0,47; 1,65] p=0,6887
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6520								
Männlich	24/116 (20,7%)	NA [NA; NA]	20/124 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,70; 2,62] p=0,3625	1,28 [0,75; 2,19] p=0,3631	4,60% [-5,20%; 14,40%] p=0,3622	1,01 [0,56; 1,84] p=0,9706
Weiblich	24/92 (26,1%)	NA [33,38; NA]	24/87 (27,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,48; 1,79] p=0,8215	0,95 [0,58; 1,53] p=0,8210	-1,50% [-14,50%; 11,50%] p=0,8210	0,84 [0,47; 1,49] p=0,5469

Tabelle 4-234 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MySim-Q Total Impact Score – Erstmalige bestätigte Verschlechterung*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	20/211 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,43; 1,68] p=0,6372	0,86 [0,46; 1,61] p=0,6436	-1,30% [-6,80%; 4,20%] p=0,6422	0,61 [0,32; 1,19] p=0,1453
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1329								
Weiß	15/157 (9,6%)	NA [NA; NA]	13/157 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,54; 2,55] p=0,6925	1,15 [0,57; 2,35] p=0,6924	1,30% [-5,00%; 7,60%] p=0,6920	0,84 [0,40; 1,76] p=0,6417
Andere	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,05; 1,39] p=0,0997	0,30 [0,07; 1,39] p=0,1242	-9,00% [-19,50%; 1,40%] p=0,0891	0,23 [0,05; 1,15] p=0,0735
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8130								
Europa	13/128 (10,2%)	NA [NA; NA]	14/129 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,42; 2,06] p=0,8558	0,94 [0,46; 1,91] p=0,8556	-0,70% [-8,20%; 6,80%] p=0,8555	0,72 [0,34; 1,54] p=0,3979
Nordamerika	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,71] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,30] p=1,0000	0,00% [-8,50%; 8,50%] p=1,0000	0,87 [0,05; 13,88] p=0,9203
Andere	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,14; 2,66] p=0,5001	0,63 [0,16; 2,47] p=0,5030	-3,80% [-14,50%; 7,00%] p=0,4950	0,45 [0,11; 1,89] p=0,2735
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1146								
PVd	1/26 (3,8%)	NA [23,85; NA]	5/28 (17,9%)	10,97 [8,74; NA]	0,18 [0,02; 1,70] p=0,1049	0,21 [0,03; 1,72] p=0,1479	-14,00% [-30,00%; 2,00%] p=0,0860	NA [NA; NA] p=0,9965
DPd	16/182 (8,8%)	NA [NA; NA]	15/183 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,52; 2,25] p=0,8388	1,07 [0,55; 2,10] p=0,8386	0,60% [-5,10%; 6,30%] p=0,8386	0,84 [0,41; 1,70] p=0,6221

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySiM-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,0178								
1	8/68 (11,8%)	NA [NA; NA]	3/68 (4,4%)	NA [NA; NA]	2,89 [0,73; 11,40] p=0,1172	2,67 [0,74; 9,63] p=0,1342	7,40% [-1,70%; 16,40%] p=0,1125	2,42 [0,64; 9,13] p=0,1922
2 oder 3	9/140 (6,4%)	NA [NA; NA]	17/143 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,22; 1,18] p=0,1125	0,54 [0,25; 1,17] p=0,1193	-5,50% [-12,10%; 1,20%] p=0,1093	0,36 [0,16; 0,82] p=0,0145
MySiM-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6988								
I	10/136 (7,4%)	NA [NA; NA]	17/132 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,24; 1,22] p=0,1337	0,57 [0,27; 1,20] p=0,1395	-5,50% [-12,70%; 1,70%] p=0,1327	0,45 [0,20; 0,98] p=0,0439
II	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,32; 6,88] p=0,6197	1,44 [0,34; 6,19] p=0,6204	2,10% [-6,10%; 10,20%] p=0,6203	1,13 [0,25; 5,13] p=0,8713
III	3/12 (25,0%)	NA [2,40; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455	NA [NA; NA] NA
MySiM-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,5099								
Ja	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,28; 9,58] p=0,5760	1,59 [0,31; 8,19] p=0,5786	3,40% [-8,10%; 14,80%] p=0,5635	1,24 [0,22; 6,85] p=0,8067
Nein	13/164 (7,9%)	NA [NA; NA]	18/176 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,36; 1,60] p=0,4622	0,78 [0,39; 1,53] p=0,4633	-2,30% [-8,40%; 3,80%] p=0,4594	0,57 [0,28; 1,17] p=0,1268
MySiM-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0978								
Niedrig	7/126 (5,6%)	NA [NA; NA]	16/129 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,17; 1,05] p=0,0568	0,45 [0,19; 1,05] p=0,0652	-6,80% [-13,80%; 0,10%] p=0,0536	0,34 [0,14; 0,82] p=0,0170

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,36; 11,90] p=0,4026	2,00 [0,38; 10,45] p=0,4112	3,80% [-5,10%; 12,80%] p=0,3987	1,66 [0,30; 9,09] p=0,5588
Hoch	6/30 (20,0%)	NA [9,82; NA]	2/30 (6,7%)	NA [9,40; NA]	3,50 [0,65; 18,98] p=0,1320	3,00 [0,66; 13,69] p=0,1561	13,30% [-3,50%; 30,20%] p=0,1213	1,43 [0,27; 7,55] p=0,6771
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9907								
IgG	10/100 (10,0%)	NA [NA; NA]	8/98 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,47; 3,31] p=0,6539	1,23 [0,51; 2,97] p=0,6538	1,80% [-6,20%; 9,80%] p=0,6526	1,02 [0,40; 2,60] p=0,9643
Nicht-IgG	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/36 (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
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6596								
Hochrisiko	11/123 (8,9%)	NA [NA; NA]	12/132 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,42; 2,32] p=0,9672	0,98 [0,45; 2,15] p=0,9672	-0,10% [-7,20%; 6,90%] p=0,9671	0,74 [0,33; 1,70] p=0,4821
Standardrisiko	5/69 (7,2%)	NA [NA; NA]	8/70 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,19; 1,95] p=0,3989	0,63 [0,22; 1,84] p=0,4025	-4,20% [-13,80%; 5,50%] p=0,3952	0,48 [0,16; 1,48] p=0,2032
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,1965								
≤30%	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	13/121 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,28; 1,60] p=0,3720	0,70 [0,32; 1,54] p=0,3739	-3,20% [-10,30%; 3,90%] p=0,3739	0,54 [0,24; 1,23] p=0,1439
>30% – <60%	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,10; 2,97] p=0,4744	0,57 [0,12; 2,74] p=0,4809	-4,90% [-17,70%; 7,80%] p=0,4504	0,40 [0,08; 2,08] p=0,2736
≥60%	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	5,68 [0,63; 50,82] p=0,0866	5,12 [0,62; 41,99] p=0,1283	9,60% [-1,20%; 20,40%] p=0,0816	3,87 [0,45; 33,18] p=0,2174

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7117								
<60 ml/min/1,73 m ²	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,10; 26,96] p=0,7380	1,59 [0,10; 24,41] p=0,7383	1,40% [-7,10%; 9,80%] p=0,7486	1,18 [0,07; 19,11] p=0,9088
\geq 60 ml/min/1,73 m ²	16/181 (8,8%)	NA [NA; NA]	19/168 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,38; 1,53] p=0,4435	0,78 [0,42; 1,47] p=0,4441	-2,50% [-8,80%; 3,90%] p=0,4443	0,60 [0,31; 1,17] p=0,1360
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2244								
Normal	14/184 (7,6%)	NA [NA; NA]	18/171 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,34; 1,46] p=0,3382	0,72 [0,37; 1,41] p=0,3399	-2,90% [-8,90%; 3,10%] p=0,3394	0,54 [0,27; 1,10] p=0,0892
Beeinträchtigt	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]	2,71 [0,42; 17,56] p=0,2829	2,50 [0,45; 13,91] p=0,2953	7,50% [-7,40%; 22,40%] p=0,3224	1,76 [0,29; 10,61] p=0,5345
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0402								
Ja	7/103 (6,8%)	NA [NA; NA]	13/96 (13,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,18; 1,22] p=0,1147	0,50 [0,21; 1,21] p=0,1228	-6,70% [-15,10%; 1,60%] p=0,1153	0,33 [0,13; 0,82] p=0,0180
Nein	10/105 (9,5%)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,59; 4,43] p=0,3414	1,56 [0,62; 3,96] p=0,3449	3,40% [-3,70%; 10,60%] p=0,3437	1,28 [0,49; 3,38] p=0,6143
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0331								
Ja	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	8/46 (17,4%)	NA [8,74; NA]	0,30 [0,07; 1,22] p=0,0816	0,34 [0,10; 1,22] p=0,0992	-11,40% [-24,20%; 1,40%] p=0,0806	0,14 [0,03; 0,55] p=0,0050
Nein	14/158 (8,9%)	NA [NA; NA]	12/165 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,56; 2,77] p=0,6006	1,22 [0,58; 2,55] p=0,6007	1,60% [-4,40%; 7,50%] p=0,6005	0,99 [0,46; 2,14] p=0,9733

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0230								
Ja	2/30 (6,7%)	NA [23,85; NA]	8/33 (24,2%)	9,40 [6,24; NA]	0,22 [0,04; 1,15] p=0,0586	0,28 [0,06; 1,19] p=0,0849	-17,60% [-34,70%; -0,40%] p=0,0443	0,10 [0,02; 0,50] p=0,0052
Nein	15/178 (8,4%)	NA [NA; NA]	12/178 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,58; 2,80] p=0,5487	1,25 [0,60; 2,59] p=0,5491	1,70% [-3,80%; 7,20%] p=0,5479	1,00 [0,47; 2,15] p=0,9958
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9889								
Ja	17/203 (8,4%)	NA [NA; NA]	18/205 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,47; 1,90] p=0,8837	0,95 [0,51; 1,80] p=0,8836	-0,40% [-5,80%; 5,00%] p=0,8835	0,72 [0,37; 1,41] p=0,3412
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	7,49 [6,24; 8,74]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833	NA [NA; NA] p=0,9987
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9998								
Ja	0/8 (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
Nein	17/200 (8,5%)	NA [NA; NA]	20/201 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,43; 1,66] p=0,6163	0,85 [0,46; 1,58] p=0,6163	-1,50% [-7,10%; 4,20%] p=0,6157	0,64 [0,33; 1,22] p=0,1726
MySim-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1240								
Ja	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	7/54 (13,0%)	NA [9,40; NA]	0,42 [0,10; 1,72] p=0,2189	0,45 [0,12; 1,66] p=0,2325	-7,10% [-18,10%; 4,00%] p=0,2089	0,22 [0,06; 0,89] p=0,0331
Nein	14/157 (8,9%)	NA [NA; NA]	13/157 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,49; 2,39] p=0,8407	1,08 [0,52; 2,22] p=0,8405	0,60% [-5,60%; 6,80%] p=0,8405	0,88 [0,41; 1,88] p=0,7402

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9998								
Ja	0/5 (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
Nein	17/203 (8,4%)	NA [NA; NA]	20/201 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,42; 1,63] p=0,5834	0,84 [0,45; 1,56] p=0,5835	-1,60% [-7,20%; 4,00%] p=0,5830	0,63 [0,33; 1,20] p=0,1619
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2184								
Ja	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [10,97; NA]	0,49 [0,12; 2,08] p=0,3270	0,52 [0,14; 1,97] p=0,3357	-5,80% [-17,10%; 5,60%] p=0,3192	0,28 [0,07; 1,14] p=0,0755
Nein	14/160 (8,8%)	NA [NA; NA]	14/161 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,46; 2,19] p=0,9863	1,01 [0,50; 2,04] p=0,9862	0,10% [-6,10%; 6,20%] p=0,9862	0,81 [0,39; 1,71] p=0,5812
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5809								
0	12/114 (10,5%)	NA [NA; NA]	13/121 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,43; 2,24] p=0,9570	0,98 [0,47; 2,06] p=0,9569	-0,20% [-8,10%; 7,70%] p=0,9569	0,72 [0,33; 1,59] p=0,4178
≥1	5/94 (5,3%)	NA [NA; NA]	7/90 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,20; 2,18] p=0,5007	0,68 [0,23; 2,08] p=0,5025	-2,50% [-9,60%; 4,70%] p=0,5006	0,54 [0,17; 1,71] p=0,2932
MySIIm-Q Total Impact Score - Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8323								
Männlich	6/116 (5,2%)	NA [NA; NA]	6/124 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,34; 3,42] p=0,9058	1,07 [0,35; 3,22] p=0,9057	0,30% [-5,20%; 5,90%] p=0,9057	0,75 [0,24; 2,33] p=0,6147
Weiblich	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,30; 1,66] p=0,4263	0,74 [0,36; 1,55] p=0,4272	-4,10% [-14,30%; 6,00%] p=0,4258	0,62 [0,28; 1,37] p=0,2398

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCT**Jegliche UE**Tabelle 4-235 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Jegliche UE*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	208/208 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,39]	208/208 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,86 [0,71; 1,06] p=0,1535
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6348								
Weiß	157/157 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,39]	157/157 (100,0%)	0,33 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,87 [0,69; 1,08] p=0,2072
Andere	51/51 (100,0%)	0,43 [0,26; 0,59]	51/51 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,46]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,95 [0,64; 1,42] p=0,8093
Jegliche UE, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0638								
Europa	128/128 (100,0%)	0,39 [0,26; 0,43]	128/128 (100,0%)	0,36 [0,30; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9340
Nordamerika	32/32 (100,0%)	0,23 [0,20; 0,33]	32/32 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,30]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,61; 1,66] p=0,9737
Andere	48/48 (100,0%)	0,43 [0,23; 0,69]	48/48 (100,0%)	0,23 [0,20; 0,30]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,61 [0,40; 0,92] p=0,0181
Jegliche UE, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,8163								
PVd	26/26 (100,0%)	0,36 [0,20; 0,49]	26/26 (100,0%)	0,31 [0,20; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,84 [0,48; 1,46] p=0,5326

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
DPd	182/182 (100,0%)	0,33 [0,26; 0,39]	182/182 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 [0,73; 1,11] p=0,3335
Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,4607								
1	68/68 (100,0%)	0,39 [0,26; 0,46]	68/68 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80 [0,57; 1,13] p=0,2068
2 oder 3	140/140 (100,0%)	0,33 [0,26; 0,39]	140/140 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,95 [0,75; 1,20] p=0,6724
Jegliche UE, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,8059								
I	136/136 (100,0%)	0,41 [0,30; 0,49]	131/131 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,93 [0,73; 1,18] p=0,5478
II	60/60 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,39]	63/63 (100,0%)	0,30 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,81 [0,57; 1,17] p=0,2587
III	12/12 (100,0%)	0,26 [0,13; 0,39]	14/14 (100,0%)	0,18 [0,10; 0,43]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,99 [0,45; 2,18] p=0,9744
Jegliche UE, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,1078								
Ja	44/44 (100,0%)	0,36 [0,23; 0,53]	34/34 (100,0%)	0,26 [0,16; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,62 [0,39; 0,99] p=0,0438
Nein	164/164 (100,0%)	0,34 [0,26; 0,39]	174/174 (100,0%)	0,31 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,94 [0,76; 1,17] p=0,6008
Jegliche UE, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0321								
Niedrig	126/126 (100,0%)	0,43 [0,33; 0,49]	127/127 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 [0,70; 1,16] p=0,4242

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Intermediär	52/52 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,43]	52/52 (100,0%)	0,28 [0,20; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0251
Hoch	30/30 (100,0%)	0,21 [0,16; 0,30]	29/29 (100,0%)	0,30 [0,16; 0,49]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,45 [0,85; 2,48] p=0,1703
Jegliche UE, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3556								
IgG	100/100 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,39]	97/97 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,96 [0,73; 1,27] p=0,7853
Nicht-IgG	31/31 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,43]	35/35 (100,0%)	0,23 [0,20; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,71 [0,43; 1,17] p=0,1817
Jegliche UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7835								
Hochrisiko	123/123 (100,0%)	0,39 [0,26; 0,43]	131/131 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,87 [0,68; 1,12] p=0,2790
Standardrisiko	69/69 (100,0%)	0,30 [0,23; 0,39]	69/69 (100,0%)	0,36 [0,23; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7374
Jegliche UE, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,2934								
≤30%	133/133 (100,0%)	0,39 [0,33; 0,46]	119/119 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3578
>30% – <60%	31/31 (100,0%)	0,39 [0,23; 0,43]	44/44 (100,0%)	0,33 [0,20; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,67 [0,41; 1,09] p=0,1090
≥60%	42/42 (100,0%)	0,23 [0,20; 0,30]	42/42 (100,0%)	0,31 [0,23; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,19 [0,76; 1,84] p=0,4490

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6855								
<60 ml/min/1,73 m ²	27/27 (100,0%)	0,23 [0,20; 0,39]	42/42 (100,0%)	0,25 [0,16; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,84 [0,51; 1,38] p=0,4983
≥60 ml/min/1,73 m ²	181/181 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,43]	166/166 (100,0%)	0,34 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,93 [0,76; 1,15] p=0,5227
Jegliche UE, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6676								
Normal	184/184 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,43]	168/168 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,93 [0,75; 1,15] p=0,4866
Beeinträchtigt	24/24 (100,0%)	0,23 [0,20; 0,39]	40/40 (100,0%)	0,25 [0,20; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,79 [0,47; 1,32] p=0,3714
Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,4138								
Ja	103/103 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,43]	93/93 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,99 [0,74; 1,31] p=0,9367
Nein	105/105 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,46]	115/115 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,83 [0,63; 1,08] p=0,1578
Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3314								
Ja	50/50 (100,0%)	0,34 [0,23; 0,46]	44/44 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,43]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,04 [0,69; 1,57] p=0,8459
Nein	158/158 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,39]	164/164 (100,0%)	0,28 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,85 [0,68; 1,06] p=0,1455
Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1400								
Ja	30/30 (100,0%)	0,28 [0,23; 0,43]	31/31 (100,0%)	0,36 [0,20; 0,46]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,27 [0,76; 2,12] p=0,3652

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	178/178 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,43]	177/177 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1346
Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,8386								
Ja	203/203 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,43]	202/202 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 [0,74; 1,09] p=0,2707
Nein	5/5 (100,0%)	0,30 [0,13; 0,82]	6/6 (100,0%)	0,33 [0,20; 0,46]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,96 [0,27; 3,41] p=0,9446
Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,3696								
Ja	8/8 (100,0%)	0,34 [0,13; 0,49]	10/10 (100,0%)	0,28 [0,10; 0,72]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,37 [0,51; 3,69] p=0,5319
Nein	200/200 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,43]	198/198 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,88 [0,72; 1,07] p=0,2105
Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1454								
Ja	51/51 (100,0%)	0,30 [0,23; 0,43]	52/52 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,14 [0,77; 1,68] p=0,5274
Nein	157/157 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,43]	156/156 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,83 [0,66; 1,03] p=0,0929
Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,3020								
Ja	5/5 (100,0%)	0,33 [0,16; 0,49]	10/10 (100,0%)	0,28 [0,10; 0,72]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,47; 4,78] p=0,4922
Nein	203/203 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,43]	198/198 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,88 [0,73; 1,08] p=0,2176

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2076								
Ja	48/48 (100,0%)	0,31 [0,23; 0,43]	48/48 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,43]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10 [0,73; 1,66] p=0,6302
Nein	160/160 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,39]	160/160 (100,0%)	0,28 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,84 [0,67; 1,04] p=0,1111
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7897								
0	114/114 (100,0%)	0,38 [0,30; 0,46]	118/118 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,86 [0,66; 1,11] p=0,2424
≥1	94/94 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,39]	90/90 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 [0,67; 1,21] p=0,4952
Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0259								
Männlich	116/116 (100,0%)	0,39 [0,30; 0,49]	122/122 (100,0%)	0,28 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,73 [0,56; 0,94] p=0,0165
Weiblich	92/92 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,39]	86/86 (100,0%)	0,36 [0,26; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2785

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)Tabelle 4-236 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	201/208 (96,6%)	0,85 [0,72; 0,89]	202/208 (97,1%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,86 [0,28; 2,62] p=0,7928	0,99 [0,96; 1,03] p=0,7916	-0,40% [-3,80%; 2,90%] p=0,7918	0,94 [0,77; 1,16] p=0,5801
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4585								
Weiß	153/157 (97,5%)	0,85 [0,72; 0,92]	156/157 (99,4%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,24 [0,03; 2,22] p=0,1769	0,98 [0,95; 1,01] p=0,1775	-1,90% [-4,70%; 0,90%] p=0,1750	0,90 [0,72; 1,13] p=0,3661
Andere	48/51 (94,1%)	0,85 [0,72; 0,95]	46/51 (90,2%)	0,82 [0,66; 0,85]	1,74 [0,39; 7,70] p=0,4636	1,04 [0,93; 1,17] p=0,4626	3,90% [-6,50%; 14,30%] p=0,4602	1,04 [0,69; 1,56] p=0,8547
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6645								
Europa	123/128 (96,1%)	0,79 [0,69; 0,89]	125/128 (97,7%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,59 [0,14; 2,52] p=0,4734	0,98 [0,94; 1,03] p=0,4729	-1,60% [-5,80%; 2,70%] p=0,4720	1,00 [0,78; 1,29] p=0,9710
Nordamerika	31/32 (96,9%)	0,95 [0,82; 1,22]	31/32 (96,9%)	0,85 [0,66; 0,92]	1,00 [0,06; 16,71] p=1,0000	1,00 [0,92; 1,09] p=1,0000	0,00% [-8,50%; 8,50%] p=1,0000	0,72 [0,43; 1,20] p=0,2070
Andere	47/48 (97,9%)	0,85 [0,69; 0,92]	46/48 (95,8%)	0,67 [0,49; 0,82]	2,04 [0,18; 23,32] p=0,5595	1,02 [0,95; 1,10] p=0,5582	2,10% [-4,90%; 9,00%] p=0,5568	0,90 [0,59; 1,36] p=0,6204
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1932								
PVd	26/26 (100,0%)	0,64 [0,49; 0,92]	25/26 (96,2%)	0,71 [0,46; 0,99]	NA [NA; NA] NA	1,04 [0,96; 1,12] p=0,3173	3,80% [-3,50%; 11,20%] p=0,3078	1,42 [0,80; 2,54] p=0,2333

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
DPd	175/182 (96,2%)	0,85 [0,76; 0,92]	177/182 (97,3%)	0,82 [0,72; 0,85]	0,71 [0,22; 2,27] p=0,5577	0,99 [0,95; 1,03] p=0,5573	-1,10% [-4,80%; 2,60%] p=0,5569	0,89 [0,72; 1,10] p=0,2867
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,5040								
1	65/68 (95,6%)	0,85 [0,72; 0,92]	66/68 (97,1%)	0,79 [0,66; 0,85]	0,66 [0,11; 4,06] p=0,6498	0,98 [0,92; 1,05] p=0,6489	-1,50% [-7,80%; 4,90%] p=0,6484	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4370
2 oder 3	136/140 (97,1%)	0,84 [0,72; 0,92]	136/140 (97,1%)	0,82 [0,69; 0,85]	1,00 [0,24; 4,08] p=1,0000	1,00 [0,96; 1,04] p=1,0000	0,00% [-3,90%; 3,90%] p=1,0000	1,00 [0,79; 1,28] p=0,9725
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0465								
I	131/136 (96,3%)	0,85 [0,82; 0,92]	126/131 (96,2%)	0,85 [0,82; 0,89]	1,04 [0,29; 3,68] p=0,9520	1,00 [0,95; 1,05] p=0,9519	0,10% [-4,40%; 4,70%] p=0,9519	1,00 [0,78; 1,28] p=0,9930
II	58/60 (96,7%)	0,76 [0,53; 0,92]	62/63 (98,4%)	0,66 [0,56; 0,72]	0,47 [0,04; 5,30] p=0,5320	0,98 [0,93; 1,04] p=0,5345	-1,70% [-7,20%; 3,70%] p=0,5332	0,77 [0,53; 1,10] p=0,1526
III	12/12 (100,0%)	0,38 [0,13; 0,85]	14/14 (100,0%)	0,79 [0,33; 1,81]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,03 [0,90; 4,58] p=0,0872
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,2351								
Ja	42/44 (95,5%)	0,69 [0,46; 0,82]	33/34 (97,1%)	0,71 [0,53; 0,85]	0,64 [0,06; 7,33] p=0,7166	0,98 [0,90; 1,07] p=0,7075	-1,60% [-10,00%; 6,80%] p=0,7073	1,13 [0,71; 1,78] p=0,6142
Nein	159/164 (97,0%)	0,85 [0,79; 0,92]	169/174 (97,1%)	0,82 [0,72; 0,85]	0,94 [0,27; 3,31] p=0,9244	1,00 [0,96; 1,04] p=0,9244	-0,20% [-3,80%; 3,40%] p=0,9244	0,90 [0,72; 1,12] p=0,3349
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,2759								
Niedrig	120/126 (95,2%)	0,89 [0,82; 0,92]	121/127 (95,3%)	0,85 [0,82; 0,89]	0,99 [0,31; 3,16] p=0,9888	1,00 [0,95; 1,06] p=0,9888	0,00% [-5,30%; 5,20%] p=0,9888	0,97 [0,75; 1,25] p=0,8151

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Intermediär	52/52 (100,0%)	0,82 [0,69; 0,92]	52/52 (100,0%)	0,64 [0,49; 0,72]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,76 [0,51; 1,12] p=0,1640
Hoch	29/30 (96,7%)	0,39 [0,20; 0,69]	29/29 (100,0%)	0,76 [0,46; 0,82]	NA [NA; NA] NA	0,97 [0,91; 1,03] p=0,3173	-3,30% [-9,80%; 3,10%] p=0,3091	1,24 [0,74; 2,09] p=0,4190
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8331								
IgG	95/100 (95,0%)	0,89 [0,72; 0,95]	95/97 (97,9%)	0,82 [0,76; 0,85]	0,40 [0,08; 2,11] p=0,2666	0,97 [0,92; 1,02] p=0,2639	-2,90% [-8,10%; 2,20%] p=0,2610	0,90 [0,67; 1,19] p=0,4557
Nicht-IgG	31/31 (100,0%)	0,66 [0,43; 0,82]	35/35 (100,0%)	0,62 [0,46; 0,72]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7830
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3493								
Hochrisiko	121/123 (98,4%)	0,82 [0,72; 0,89]	127/131 (96,9%)	0,69 [0,66; 0,82]	1,91 [0,34; 10,59] p=0,4550	1,01 [0,98; 1,05] p=0,4503	1,40% [-2,30%; 5,10%] p=0,4493	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3523
Standardrisiko	65/69 (94,2%)	0,85 [0,72; 0,92]	67/69 (97,1%)	0,85 [0,82; 0,92]	0,48 [0,09; 2,74] p=0,4055	0,97 [0,90; 1,04] p=0,4050	-2,90% [-9,70%; 3,90%] p=0,4026	1,08 [0,76; 1,52] p=0,6753
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,9158								
≤30%	127/133 (95,5%)	0,92 [0,82; 0,95]	116/119 (97,5%)	0,85 [0,82; 0,89]	0,55 [0,13; 2,24] p=0,3963	0,98 [0,94; 1,03] p=0,3886	-2,00% [-6,50%; 2,50%] p=0,3875	0,94 [0,73; 1,22] p=0,6638
>30% – <60%	31/31 (100,0%)	0,85 [0,72; 0,95]	41/44 (93,2%)	0,66 [0,59; 0,85]	NA [NA; NA] NA	1,07 [0,99; 1,16] p=0,0833	6,80% [-0,60%; 14,30%] p=0,0728	0,91 [0,57; 1,47] p=0,7133
≥60%	41/42 (97,6%)	0,67 [0,26; 0,79]	42/42 (100,0%)	0,61 [0,39; 0,79]	NA [NA; NA] NA	0,98 [0,93; 1,02] p=0,3173	-2,40% [-7,00%; 2,20%] p=0,3115	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8865

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0029								
<60 ml/min/1,73 m ²	25/27 (92,6%)	0,76 [0,49; 0,92]	42/42 (100,0%)	0,61 [0,43; 0,69]	NA [NA; NA] NA	0,93 [0,83; 1,03] p=0,1574	-7,40% [-17,30%; 2,50%] p=0,1416	0,52 [0,31; 0,88] p=0,0143
≥60 ml/min/1,73 m ²	176/181 (97,2%)	0,85 [0,72; 0,92]	160/166 (96,4%)	0,85 [0,82; 0,85]	1,32 [0,40; 4,41] p=0,6514	1,01 [0,97; 1,05] p=0,6529	0,90% [-2,90%; 4,60%] p=0,6526	1,08 [0,87; 1,34] p=0,4953
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2842								
Normal	178/184 (96,7%)	0,85 [0,76; 0,92]	162/168 (96,4%)	0,82 [0,76; 0,85]	1,10 [0,35; 3,48] p=0,8728	1,00 [0,96; 1,04] p=0,8728	0,30% [-3,50%; 4,10%] p=0,8728	1,01 [0,82; 1,26] p=0,8972
Beeinträchtigt	23/24 (95,8%)	0,67 [0,23; 0,95]	40/40 (100,0%)	0,64 [0,46; 0,79]	NA [NA; NA] NA	0,96 [0,88; 1,04] p=0,3173	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070	0,77 [0,45; 1,29] p=0,3187
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0278								
Ja	102/103 (99,0%)	0,76 [0,66; 0,85]	90/93 (96,8%)	0,82 [0,69; 0,85]	3,40 [0,35; 33,27] p=0,2661	1,02 [0,98; 1,07] p=0,2795	2,30% [-1,80%; 6,30%] p=0,2763	1,21 [0,91; 1,62] p=0,1943
Nein	99/105 (94,3%)	0,89 [0,79; 0,95]	112/115 (97,4%)	0,82 [0,66; 0,85]	0,44 [0,11; 1,81] p=0,2465	0,97 [0,92; 1,02] p=0,2549	-3,10% [-8,40%; 2,20%] p=0,2517	0,77 [0,59; 1,01] p=0,0593
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1274								
Ja	49/50 (98,0%)	0,81 [0,59; 0,92]	41/44 (93,2%)	0,84 [0,62; 0,92]	3,58 [0,36; 35,79] p=0,2507	1,05 [0,96; 1,15] p=0,2679	4,80% [-3,60%; 13,20%] p=0,2608	1,32 [0,86; 2,03] p=0,1983
Nein	152/158 (96,2%)	0,85 [0,72; 0,92]	161/164 (98,2%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,47 [0,12; 1,92] p=0,2848	0,98 [0,94; 1,02] p=0,2881	-2,00% [-5,60%; 1,60%] p=0,2863	0,86 [0,69; 1,07] p=0,1820

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0231								
Ja	30/30 (100,0%)	0,62 [0,46; 0,82]	29/31 (93,5%)	0,72 [0,49; 0,85]	NA [NA; NA] NA	1,07 [0,97; 1,17] p=0,1574	6,50% [-2,20%; 15,10%] p=0,1437	1,63 [0,95; 2,79] p=0,0733
Nein	171/178 (96,1%)	0,85 [0,79; 0,92]	173/177 (97,7%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,56 [0,16; 1,97] p=0,3638	0,98 [0,95; 1,02] p=0,3633	-1,70% [-5,30%; 1,90%] p=0,3622	0,86 [0,70; 1,06] p=0,1689
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,3122								
Ja	196/203 (96,6%)	0,85 [0,76; 0,92]	196/202 (97,0%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,86 [0,28; 2,60] p=0,7852	0,99 [0,96; 1,03] p=0,7849	-0,50% [-3,90%; 3,00%] p=0,7849	0,94 [0,77; 1,14] p=0,5167
Nein	5/5 (100,0%)	0,72 [0,49; 0,82]	6/6 (100,0%)	0,72 [0,30; 2,46]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,64 [0,38; 6,99] p=0,5042
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,6765								
Ja	8/8 (100,0%)	0,82 [0,36; 0,95]	10/10 (100,0%)	0,87 [0,36; 1,05]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,07 [0,41; 2,84] p=0,8889
Nein	193/200 (96,5%)	0,85 [0,72; 0,89]	192/198 (97,0%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,86 [0,28; 2,61] p=0,7924	0,99 [0,96; 1,03] p=0,7920	-0,50% [-4,00%; 3,00%] p=0,7920	0,94 [0,77; 1,15] p=0,5516
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1228								
Ja	50/51 (98,0%)	0,79 [0,53; 0,92]	49/52 (94,2%)	0,84 [0,62; 0,92]	3,06 [0,31; 30,45] p=0,3196	1,04 [0,96; 1,12] p=0,3173	3,80% [-3,60%; 11,20%] p=0,3126	1,31 [0,88; 1,97] p=0,1836
Nein	151/157 (96,2%)	0,85 [0,72; 0,92]	153/156 (98,1%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,49 [0,12; 2,01] p=0,3157	0,98 [0,94; 1,02] p=0,3152	-1,90% [-5,60%; 1,80%] p=0,3136	0,84 [0,67; 1,06] p=0,1403

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9731								
Ja	5/5 (100,0%)	0,92 [0,36; 2,66]	10/10 (100,0%)	0,87 [0,36; 1,05]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,76 [0,24; 2,43] p=0,6402
Nein	196/203 (96,6%)	0,85 [0,72; 0,89]	192/198 (97,0%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,88 [0,29; 2,65] p=0,8134	1,00 [0,96; 1,03] p=0,8131	-0,40% [-3,90%; 3,00%] p=0,8131	0,95 [0,78; 1,16] p=0,5952
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2103								
Ja	47/48 (97,9%)	0,81 [0,59; 0,92]	45/48 (93,8%)	0,82 [0,62; 0,89]	3,13 [0,31; 31,25] p=0,3095	1,04 [0,96; 1,14] p=0,3097	4,20% [-3,80%; 12,10%] p=0,3044	1,29 [0,85; 1,97] p=0,2307
Nein	154/160 (96,3%)	0,85 [0,72; 0,89]	157/160 (98,1%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,49 [0,12; 2,00] p=0,3112	0,98 [0,94; 1,02] p=0,3112	-1,90% [-5,50%; 1,70%] p=0,3096	0,86 [0,69; 1,08] p=0,2029
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3572								
0	108/114 (94,7%)	0,82 [0,72; 0,92]	114/118 (96,6%)	0,84 [0,72; 0,89]	0,63 [0,17; 2,30] p=0,4834	0,98 [0,93; 1,04] p=0,4845	-1,90% [-7,10%; 3,40%] p=0,4835	1,01 [0,77; 1,31] p=0,9531
≥1	93/94 (98,9%)	0,85 [0,69; 0,92]	88/90 (97,8%)	0,77 [0,62; 0,82]	2,11 [0,19; 23,72] p=0,5362	1,01 [0,97; 1,05] p=0,5386	1,20% [-2,50%; 4,80%] p=0,5378	0,84 [0,62; 1,13] p=0,2386
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4924								
Männlich	111/116 (95,7%)	0,82 [0,72; 0,92]	119/122 (97,5%)	0,82 [0,69; 0,85]	0,56 [0,13; 2,40] p=0,4293	0,98 [0,94; 1,03] p=0,4321	-1,90% [-6,50%; 2,80%] p=0,4308	0,89 [0,69; 1,15] p=0,3806
Weiblich	90/92 (97,8%)	0,85 [0,69; 0,92]	83/86 (96,5%)	0,82 [0,66; 0,85]	1,63 [0,27; 9,98] p=0,5969	1,01 [0,96; 1,07] p=0,5990	1,30% [-3,60%; 6,20%] p=0,5983	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9090

Schwerwiegende UETabelle 4-237 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	98/208 (47,1%)	NA [10,02; NA]	98/208 (47,1%)	31,44 [19,68; NA]	1,01 [0,68; 1,49] p=0,9733	1,00 [0,82; 1,23] p=0,9732	0,20% [-9,30%; 9,70%] p=0,9733	1,07 [0,80; 1,42] p=0,6589
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2012								
Weiß	81/157 (51,6%)	16,16 [5,78; NA]	75/157 (47,8%)	29,86 [14,82; NA]	1,17 [0,75; 1,81] p=0,4990	1,08 [0,86; 1,35] p=0,4987	3,80% [-7,20%; 14,90%] p=0,4979	1,14 [0,83; 1,56] p=0,4261
Andere	17/51 (33,3%)	NA [NA; NA]	23/51 (45,1%)	NA [12,55; NA]	0,61 [0,27; 1,36] p=0,2260	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2288	-11,80% [-30,60%; 7,00%] p=0,2203	0,72 [0,38; 1,34] p=0,3009
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3494								
Europa	64/128 (50,0%)	25,13 [5,91; NA]	65/128 (50,8%)	25,23 [14,69; NA]	0,97 [0,59; 1,58] p=0,9007	0,98 [0,77; 1,26] p=0,9005	-0,80% [-13,00%; 11,50%] p=0,9005	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8498
Nordamerika	12/32 (37,5%)	NA [6,60; NA]	16/32 (50,0%)	16,85 [5,49; NA]	0,60 [0,22; 1,63] p=0,3173	0,75 [0,43; 1,32] p=0,3190	-12,50% [-36,60%; 11,60%] p=0,3096	0,69 [0,33; 1,45] p=0,3267
Andere	22/48 (45,8%)	NA [5,16; NA]	17/48 (35,4%)	NA [19,68; NA]	1,54 [0,68; 3,50] p=0,3013	1,29 [0,79; 2,11] p=0,3028	10,40% [-9,10%; 30,00%] p=0,2960	1,37 [0,73; 2,58] p=0,3309
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,2232								
PVd	13/26 (50,0%)	7,26 [2,69; NA]	9/26 (34,6%)	NA [10,41; NA]	1,89 [0,62; 5,76] p=0,2662	1,44 [0,75; 2,78] p=0,2699	15,40% [-11,10%; 41,90%] p=0,2557	1,66 [0,71; 3,88] p=0,2451
DPd	85/182 (46,7%)	NA [10,51; NA]	89/182 (48,9%)	29,86 [15,01; NA]	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6751	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6748	-2,20% [-12,50%; 8,10%] p=0,6746	0,97 [0,72; 1,30] p=0,8191

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,7384								
1	28/68 (41,2%)	NA [10,02; NA]	29/68 (42,6%)	NA [16,16; NA]	0,94 [0,48; 1,86] p=0,8625	0,97 [0,65; 1,43] p=0,8621	-1,50% [-18,10%; 15,10%] p=0,8620	0,96 [0,57; 1,61] p=0,8720
2 oder 3	70/140 (50,0%)	25,13 [5,78; NA]	69/140 (49,3%)	29,37 [14,69; NA]	1,03 [0,64; 1,64] p=0,9050	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9049	0,70% [-11,00%; 12,40%] p=0,9049	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7169
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,1776								
I	58/136 (42,6%)	NA [16,16; NA]	56/131 (42,7%)	NA [23,39; NA]	1,00 [0,61; 1,62] p=0,9867	1,00 [0,76; 1,32] p=0,9867	-0,10% [-12,00%; 11,80%] p=0,9867	1,05 [0,73; 1,52] p=0,7910
II	31/60 (51,7%)	18,14 [3,55; NA]	36/63 (57,1%)	10,71 [4,80; 32,56]	0,80 [0,39; 1,63] p=0,5438	0,90 [0,65; 1,25] p=0,5435	-5,50% [-23,10%; 12,10%] p=0,5416	0,85 [0,53; 1,38] p=0,5202
III	9/12 (75,0%)	3,43 [0,49; NA]	6/14 (42,9%)	25,23 [4,57; NA]	4,00 [0,74; 21,50] p=0,1049	1,75 [0,88; 3,48] p=0,1106	32,10% [-3,50%; 67,80%] p=0,0773	2,83 [0,99; 8,08] p=0,0523
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,8352								
Ja	23/44 (52,3%)	4,47 [2,86; NA]	18/34 (52,9%)	24,87 [4,57; NA]	0,97 [0,40; 2,39] p=0,9536	0,99 [0,65; 1,51] p=0,9532	-0,70% [-23,00%; 21,70%] p=0,9532	1,08 [0,58; 2,01] p=0,7990
Nein	75/164 (45,7%)	NA [15,54; NA]	80/174 (46,0%)	NA [19,68; NA]	0,99 [0,65; 1,52] p=0,9640	0,99 [0,79; 1,25] p=0,9639	-0,20% [-10,90%; 10,40%] p=0,9639	1,00 [0,73; 1,37] p=0,9907
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,2099								
Niedrig	56/126 (44,4%)	NA [10,02; NA]	62/127 (48,8%)	31,44 [14,82; NA]	0,84 [0,51; 1,38] p=0,4864	0,91 [0,70; 1,19] p=0,4862	-4,40% [-16,70%; 7,90%] p=0,4851	0,93 [0,65; 1,33] p=0,6891
Intermediär	24/52 (46,2%)	NA [4,47; NA]	26/52 (50,0%)	25,46 [6,74; NA]	0,86 [0,40; 1,85] p=0,6961	0,92 [0,62; 1,38] p=0,6950	-3,80% [-23,00%; 15,30%] p=0,6945	0,94 [0,54; 1,64] p=0,8237

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hoch	18/30 (60,0%)	3,71 [1,15; NA]	10/29 (34,5%)	NA [4,83; NA]	2,85 [0,99; 8,21] p=0,0517	1,74 [0,97; 3,11] p=0,0615	25,50% [0,90%; 50,10%] p=0,0423	1,93 [0,89; 4,20] p=0,0959
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0642								
IgG	45/100 (45,0%)	NA [6,60; NA]	55/97 (56,7%)	16,85 [6,83; 29,86]	0,63 [0,36; 1,10] p=0,1014	0,79 [0,60; 1,05] p=0,1030	-11,70% [-25,60%; 2,20%] p=0,0982	0,77 [0,52; 1,15] p=0,2006
Nicht-IgG	16/31 (51,6%)	25,13 [2,96; NA]	12/35 (34,3%)	NA [25,46; NA]	2,04 [0,76; 5,51] p=0,1583	1,50 [0,85; 2,67] p=0,1606	17,30% [-6,30%; 40,90%] p=0,1501	1,63 [0,77; 3,44] p=0,2050
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9456								
Hochrisiko	59/123 (48,0%)	NA [8,18; NA]	61/131 (46,6%)	NA [14,69; NA]	1,06 [0,65; 1,73] p=0,8233	1,03 [0,79; 1,34] p=0,8229	1,40% [-10,90%; 13,70%] p=0,8229	1,04 [0,72; 1,48] p=0,8437
Standardrisiko	31/69 (44,9%)	NA [5,75; NA]	33/69 (47,8%)	31,44 [16,85; NA]	0,89 [0,46; 1,74] p=0,7337	0,94 [0,66; 1,34] p=0,7329	-2,90% [-19,50%; 13,70%] p=0,7327	1,00 [0,61; 1,64] p=0,9854
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3143								
≤30%	60/133 (45,1%)	NA [9,82; NA]	55/119 (46,2%)	NA [19,68; NA]	0,96 [0,58; 1,57] p=0,8606	0,98 [0,74; 1,28] p=0,8603	-1,10% [-13,40%; 11,20%] p=0,8604	1,03 [0,71; 1,49] p=0,8708
>30% – <60%	14/31 (45,2%)	NA [4,43; NA]	24/44 (54,5%)	14,82 [6,24; NA]	0,69 [0,27; 1,73] p=0,4266	0,83 [0,52; 1,33] p=0,4335	-9,40% [-32,30%; 13,50%] p=0,4214	0,76 [0,39; 1,47] p=0,4078
≥60%	24/42 (57,1%)	6,60 [2,86; NA]	17/42 (40,5%)	NA [4,83; NA]	1,96 [0,82; 4,67] p=0,1288	1,41 [0,90; 2,22] p=0,1337	16,70% [-4,40%; 37,70%] p=0,1212	1,46 [0,78; 2,71] p=0,2353
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8992								
<60 ml/min/1,73 m ²	17/27 (63,0%)	3,68 [2,79; NA]	24/42 (57,1%)	10,71 [3,22; NA]	1,27 [0,47; 3,44] p=0,6334	1,10 [0,75; 1,63] p=0,6262	5,80% [-17,80%; 29,40%] p=0,6285	1,09 [0,59; 2,04] p=0,7762

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60 ml/min/1,73 m ²	81/181 (44,8%)	NA [15,54; NA]	74/166 (44,6%)	NA [24,21; NA]	1,01 [0,66; 1,54] p=0,9742	1,00 [0,79; 1,27] p=0,9742	0,20% [-10,30%; 10,60%] p=0,9742	1,06 [0,77; 1,45] p=0,7355
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5323								
Normal	88/184 (47,8%)	NA [9,82; NA]	78/168 (46,4%)	NA [16,16; NA]	1,06 [0,70; 1,61] p=0,7933	1,03 [0,82; 1,29] p=0,7932	1,40% [-9,00%; 11,80%] p=0,7930	1,07 [0,79; 1,46] p=0,6407
Beeinträchtigt	10/24 (41,7%)	NA [3,12; NA]	20/40 (50,0%)	29,37 [6,24; NA]	0,71 [0,26; 1,98] p=0,5211	0,83 [0,47; 1,47] p=0,5277	-8,30% [-33,40%; 16,70%] p=0,5149	0,82 [0,38; 1,75] p=0,6042
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,3941								
Ja	49/103 (47,6%)	NA [3,84; NA]	42/93 (45,2%)	NA [10,71; NA]	1,10 [0,63; 1,93] p=0,7360	1,05 [0,78; 1,43] p=0,7357	2,40% [-11,60%; 16,40%] p=0,7352	1,19 [0,79; 1,79] p=0,4138
Nein	49/105 (46,7%)	NA [10,51; NA]	56/115 (48,7%)	31,44 [15,01; NA]	0,92 [0,54; 1,57] p=0,7640	0,96 [0,73; 1,26] p=0,7637	-2,00% [-15,20%; 11,20%] p=0,7634	0,92 [0,63; 1,34] p=0,6563
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7953								
Ja	21/50 (42,0%)	NA [5,78; NA]	17/44 (38,6%)	NA [9,10; NA]	1,15 [0,50; 2,63] p=0,7415	1,09 [0,66; 1,78] p=0,7409	3,40% [-16,50%; 23,20%] p=0,7398	1,14 [0,60; 2,15] p=0,6987
Nein	77/158 (48,7%)	NA [8,21; NA]	81/164 (49,4%)	29,37 [16,16; NA]	0,97 [0,63; 1,51] p=0,9064	0,99 [0,79; 1,23] p=0,9063	-0,70% [-11,60%; 10,30%] p=0,9063	1,02 [0,74; 1,39] p=0,9176
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6435								
Ja	12/30 (40,0%)	NA [1,91; NA]	11/31 (35,5%)	NA [9,10; NA]	1,21 [0,43; 3,42] p=0,7182	1,13 [0,59; 2,15] p=0,7163	4,50% [-19,80%; 28,80%] p=0,7158	1,27 [0,56; 2,88] p=0,5675
Nein	86/178 (48,3%)	NA [8,21; NA]	87/177 (49,2%)	29,37 [16,16; NA]	0,97 [0,64; 1,47] p=0,8747	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8745	-0,80% [-11,20%; 9,60%] p=0,8745	1,00 [0,74; 1,35] p=0,9859

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,7644								
Ja	96/203 (47,3%)	NA [10,02; NA]	96/202 (47,5%)	31,44 [19,68; NA]	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9624	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9624	-0,20% [-10,00%; 9,50%] p=0,9624	1,02 [0,77; 1,35] p=0,8943
Nein	2/5 (40,0%)	NA [2,86; NA]	2/6 (33,3%)	NA [3,88; NA]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,20 [0,25; 5,71] p=0,8188	6,70% [-50,50%; 63,80%] p=0,8192	1,95 [0,27; 14,20] p=0,5100
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,1452								
Ja	2/8 (25,0%)	NA [2,86; NA]	6/10 (60,0%)	7,97 [1,64; NA]	0,22 [0,03; 1,71] p=0,1490	0,42 [0,11; 1,53] p=0,1877	-35,00% [-77,70%; 7,70%] p=0,1081	0,34 [0,07; 1,69] p=0,1880
Nein	96/200 (48,0%)	NA [9,36; NA]	92/198 (46,5%)	32,56 [21,72; NA]	1,06 [0,72; 1,58] p=0,7593	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7591	1,50% [-8,30%; 11,30%] p=0,7590	1,07 [0,81; 1,43] p=0,6194
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,7295								
Ja	20/51 (39,2%)	NA [5,91; NA]	22/52 (42,3%)	NA [10,41; NA]	0,88 [0,40; 1,93] p=0,7507	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7498	-3,10% [-22,10%; 15,90%] p=0,7494	0,95 [0,52; 1,75] p=0,8826
Nein	78/157 (49,7%)	25,13 [8,18; NA]	76/156 (48,7%)	29,86 [16,16; NA]	1,04 [0,67; 1,62] p=0,8648	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8646	1,00% [-10,10%; 12,00%] p=0,8646	1,06 [0,77; 1,45] p=0,7169
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9707								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/10 (60,0%)	7,97 [1,64; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-60,00% [-90,40%; -29,60%] p=0,0001	NA [NA; NA] p=0,9962
Nein	98/203 (48,3%)	NA [9,36; NA]	92/198 (46,5%)	32,56 [21,72; NA]	1,07 [0,73; 1,59] p=0,7168	1,04 [0,84; 1,28] p=0,7166	1,80% [-8,00%; 11,60%] p=0,7164	1,08 [0,81; 1,44] p=0,5803

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,7770								
Ja	19/48 (39,6%)	NA [5,91; NA]	20/48 (41,7%)	NA [10,41; NA]	0,92 [0,41; 2,07] p=0,8362	0,95 [0,59; 1,54] p=0,8354	-2,10% [-21,70%; 17,60%] p=0,8353	0,97 [0,52; 1,82] p=0,9239
Nein	79/160 (49,4%)	25,13 [8,18; NA]	78/160 (48,8%)	29,37 [16,16; NA]	1,02 [0,66; 1,59] p=0,9111	1,01 [0,81; 1,27] p=0,9110	0,60% [-10,30%; 11,60%] p=0,9110	1,06 [0,77; 1,45] p=0,7288
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1080								
0	53/114 (46,5%)	NA [9,82; NA]	47/118 (39,8%)	NA [29,37; NA]	1,31 [0,78; 2,21] p=0,3068	1,17 [0,87; 1,57] p=0,3068	6,70% [-6,10%; 19,40%] p=0,3048	1,27 [0,85; 1,88] p=0,2403
≥1	45/94 (47,9%)	NA [4,83; NA]	51/90 (56,7%)	10,71 [5,13; 31,44]	0,70 [0,39; 1,26] p=0,2338	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2340	-8,80% [-23,20%; 5,60%] p=0,2307	0,81 [0,54; 1,21] p=0,2966
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6751								
Männlich	57/116 (49,1%)	25,13 [8,18; NA]	61/122 (50,0%)	25,23 [9,72; NA]	0,97 [0,58; 1,61] p=0,8944	0,98 [0,76; 1,27] p=0,8943	-0,90% [-13,60%; 11,80%] p=0,8942	0,98 [0,68; 1,40] p=0,8955
Weiblich	41/92 (44,6%)	NA [5,78; NA]	37/86 (43,0%)	NA [15,01; NA]	1,06 [0,59; 1,93] p=0,8363	1,04 [0,74; 1,45] p=0,8360	1,50% [-13,00%; 16,10%] p=0,8358	1,12 [0,72; 1,75] p=0,6217

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)

Tabelle 4-238 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	6/208 (2,9%)	NA [NA; NA]	44/208 (21,2%)	NA [37,19; NA]	0,12 [0,05; 0,28] p<0,0001	0,14 [0,06; 0,32] p<0,0001	-18,20% [-24,30%; -12,20%] p<0,0001	0,47 [0,18; 1,21] p=0,1163
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6630								
Weiß	5/157 (3,2%)	NA [NA; NA]	32/157 (20,4%)	NA [37,19; NA]	0,13 [0,05; 0,34] p<0,0001	0,16 [0,06; 0,39] p<0,0001	-17,20% [-24,10%; -10,30%] p<0,0001	0,51 [0,18; 1,47] p=0,2151
Andere	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	12/51 (23,5%)	NA [19,91; NA]	0,07 [0,01; 0,52] p=0,0012	0,08 [0,01; 0,62] p=0,0150	-21,60% [-33,80%; -9,30%] p=0,0006	0,40 [0,04; 3,71] p=0,4189
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9964								
Europa	5/128 (3,9%)	NA [NA; NA]	33/128 (25,8%)	37,19 [19,91; NA]	0,12 [0,04; 0,31] p<0,0001	0,15 [0,06; 0,38] p<0,0001	-21,90% [-30,20%; -13,60%] p<0,0001	0,52 [0,18; 1,48] p=0,2199
Nordamerika	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9%)	NA [14,19; NA]	0,12 [0,01; 1,00] p=0,0244	0,14 [0,02; 1,10] p=0,0612	-18,80% [-34,30%; -3,20%] p=0,0180	0,54 [0,05; 5,94] p=0,6116
Andere	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-16,20%; -0,50%] p=0,0367	NA [NA; NA] p=0,9961
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0265								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5%)	NA [17,41; NA]	1,00 [0,18; 5,48] p=1,0000	1,00 [0,22; 4,50] p=1,0000	0,00% [-17,40%; 17,40%] p=1,0000	2,03 [0,32; 12,66] p=0,4500

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
DPd	3/182 (1,6%)	NA [NA; NA]	41/182 (22,5%)	NA [37,19; NA]	0,06 [0,02; 0,19] p<0,0001	0,07 [0,02; 0,23] p<0,0001	-20,90% [-27,20%; -14,50%] p<0,0001	0,27 [0,08; 0,95] p=0,0419
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9827								
1	0/68 (0,0%)	NA [NA; NA]	17/68 (25,0%)	37,19 [23,43; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-35,30%; -14,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9903
2 oder 3	6/140 (4,3%)	NA [NA; NA]	27/140 (19,3%)	NA [24,74; NA]	0,19 [0,07; 0,47] p=0,0001	0,22 [0,10; 0,52] p=0,0005	-15,00% [-22,30%; -7,70%] p<0,0001	0,82 [0,29; 2,28] p=0,6985
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9832								
I	4/136 (2,9%)	NA [NA; NA]	28/131 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,04; 0,33] p<0,0001	0,14 [0,05; 0,38] p=0,0001	-18,40% [-26,00%; -10,90%] p<0,0001	0,42 [0,13; 1,31] p=0,1345
II	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	15/63 (23,8%)	25,63 [17,41; NA]	0,11 [0,02; 0,51] p=0,0011	0,14 [0,03; 0,59] p=0,0071	-20,50% [-31,90%; -9,00%] p=0,0005	0,92 [0,15; 5,75] p=0,9250
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,10% [-20,60%; 6,30%] p=0,2994	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,0434								
Ja	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	6/34 (17,6%)	NA [10,71; NA]	0,47 [0,12; 1,81] p=0,2654	0,52 [0,16; 1,68] p=0,2719	-8,60% [-23,90%; 6,80%] p=0,2754	1,66 [0,35; 7,86] p=0,5266
Nein	2/164 (1,2%)	NA [NA; NA]	38/174 (21,8%)	NA [37,19; NA]	0,04 [0,01; 0,19] p<0,0001	0,06 [0,01; 0,23] p<0,0001	-20,60% [-27,00%; -14,30%] p<0,0001	0,20 [0,04; 0,88] p=0,0331
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,9996								
Niedrig	5/126 (4,0%)	NA [NA; NA]	35/127 (27,6%)	NA [21,72; NA]	0,11 [0,04; 0,29] p<0,0001	0,14 [0,06; 0,36] p<0,0001	-23,60% [-32,10%; -15,10%] p<0,0001	0,59 [0,20; 1,69] p=0,3234

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Intermediär	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	37,19 [37,19; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,60% [-17,60%; -1,60%] p=0,0187	NA [NA; NA] p=0,9965
Hoch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [10,71; NA]	0,22 [0,02; 2,06] p=0,1527	0,24 [0,03; 2,04] p=0,1915	-10,50% [-24,60%; 3,60%] p=0,1459	0,49 [0,04; 5,39] p=0,5588
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0781								
IgG	3/100 (3,0%)	NA [NA; NA]	27/97 (27,8%)	NA [21,72; NA]	0,08 [0,02; 0,28] p<0,0001	0,11 [0,03; 0,34] p=0,0002	-24,80% [-34,40%; -15,30%] p<0,0001	0,50 [0,13; 1,92] p=0,3095
Nicht-IgG	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/35 (11,4%)	NA [37,19; NA]	0,53 [0,09; 3,14] p=0,4861	0,56 [0,11; 2,87] p=0,4910	-5,00% [-18,60%; 8,70%] p=0,4743	0,80 [0,13; 4,78] p=0,8046
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Zyto genetisches Risiko, Interaktion: p=0,5636								
Hochrisiko	3/123 (2,4%)	NA [NA; NA]	24/131 (18,3%)	37,19 [25,63; NA]	0,11 [0,03; 0,38] p<0,0001	0,13 [0,04; 0,43] p=0,0008	-15,90% [-23,00%; -8,70%] p<0,0001	0,60 [0,15; 2,35] p=0,4667
Standardrisiko	3/69 (4,3%)	NA [NA; NA]	17/69 (24,6%)	NA [24,74; NA]	0,14 [0,04; 0,50] p=0,0007	0,18 [0,05; 0,57] p=0,0040	-20,30% [-31,50%; -9,00%] p=0,0004	0,49 [0,13; 1,90] p=0,3007
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,8500								
≤30%	5/133 (3,8%)	NA [NA; NA]	31/119 (26,1%)	NA [23,43; NA]	0,11 [0,04; 0,30] p<0,0001	0,14 [0,06; 0,36] p<0,0001	-22,30% [-30,80%; -13,80%] p<0,0001	0,63 [0,21; 1,89] p=0,4123
>30% – <60%	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	37,19 [21,72; 37,19]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,50% [-32,40%; -8,50%] p=0,0008	NA [NA; NA] p=0,9953
≥60%	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,03; 3,18] p=0,3084	0,33 [0,04; 3,08] p=0,3326	-4,80% [-13,80%; 4,30%] p=0,3025	0,49 [0,04; 5,25] p=0,5539

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5736								
<60 ml/min/1,73 m ²	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	6/42 (14,3%)	37,19 [21,72; 37,19]	0,23 [0,03; 2,03] p=0,1584	0,26 [0,03; 2,04] p=0,1992	-10,60% [-23,30%; 2,20%] p=0,1040	6,48 [0,19; 216,35] p=0,2963
≥60 ml/min/1,73 m ²	5/181 (2,8%)	NA [NA; NA]	38/166 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,04; 0,25] p<0,0001	0,12 [0,05; 0,30] p<0,0001	-20,10% [-27,00%; -13,30%] p<0,0001	0,37 [0,14; 1,03] p=0,0579
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7295								
Normal	5/184 (2,7%)	NA [NA; NA]	36/168 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,04; 0,27] p<0,0001	0,13 [0,05; 0,32] p<0,0001	-18,70% [-25,30%; -12,10%] p<0,0001	0,41 [0,15; 1,16] p=0,0917
Beeinträchtigt	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	8/40 (20,0%)	37,19 [14,82; 37,19]	0,17 [0,02; 1,49] p=0,0801	0,21 [0,03; 1,56] p=0,1273	-15,80% [-30,60%; -1,10%] p=0,0354	1,29 [0,11; 15,24] p=0,8409
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0993								
Ja	1/103 (1,0%)	NA [NA; NA]	20/93 (21,5%)	NA [14,82; NA]	0,04 [0,01; 0,27] p<0,0001	0,04 [0,01; 0,33] p=0,0023	-20,50% [-29,10%; -12,00%] p<0,0001	0,17 [0,02; 1,40] p=0,0997
Nein	5/105 (4,8%)	NA [NA; NA]	24/115 (20,9%)	37,19 [37,19; NA]	0,19 [0,07; 0,52] p=0,0004	0,23 [0,09; 0,58] p=0,0018	-16,10% [-24,60%; -7,60%] p=0,0002	0,78 [0,26; 2,37] p=0,6597
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1374								
Ja	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4%)	NA [17,41; NA]	0,50 [0,11; 2,22] p=0,3550	0,53 [0,13; 2,08] p=0,3619	-5,40% [-16,80%; 6,10%] p=0,3588	1,13 [0,22; 5,79] p=0,8833
Nein	3/158 (1,9%)	NA [NA; NA]	39/164 (23,8%)	NA [37,19; NA]	0,06 [0,02; 0,20] p<0,0001	0,08 [0,03; 0,25] p<0,0001	-21,90% [-28,70%; -15,00%] p<0,0001	0,31 [0,09; 1,10] p=0,0705

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8520								
Ja	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	4/31 (12,9%)	NA [17,41; NA]	0,23 [0,02; 2,21] p=0,1767	0,26 [0,03; 2,18] p=0,2136	-9,60% [-23,00%; 3,90%] p=0,1627	0,70 [0,06; 8,10] p=0,7750
Nein	5/178 (2,8%)	NA [NA; NA]	40/177 (22,6%)	NA [37,19; NA]	0,10 [0,04; 0,26] p<0,0001	0,12 [0,05; 0,31] p<0,0001	-19,80% [-26,40%; -13,20%] p<0,0001	0,46 [0,16; 1,29] p=0,1392
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,3940								
Ja	5/203 (2,5%)	NA [NA; NA]	42/202 (20,8%)	NA [37,19; NA]	0,10 [0,04; 0,25] p<0,0001	0,12 [0,05; 0,29] p<0,0001	-18,30% [-24,30%; -12,30%] p<0,0001	0,41 [0,15; 1,14] p=0,0878
Nein	1/5 (20,0%)	NA [2,86; NA]	2/6 (33,3%)	4,27 [2,99; NA]	0,50 [0,03; 7,99] p=0,6374	0,60 [0,07; 4,83] p=0,6313	-13,30% [-64,80%; 38,20%] p=0,6118	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,1915								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [2,86; NA]	2/10 (20,0%)	NA [13,04; NA]	0,57 [0,04; 7,74] p=0,6801	0,63 [0,07; 5,71] p=0,6772	-7,50% [-41,30%; 26,30%] p=0,6633	NA [NA; NA] NA
Nein	5/200 (2,5%)	NA [NA; NA]	42/198 (21,2%)	NA [37,19; NA]	0,10 [0,04; 0,25] p<0,0001	0,12 [0,05; 0,29] p<0,0001	-18,70% [-24,80%; -12,60%] p<0,0001	0,39 [0,14; 1,08] p=0,0710
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,2902								
Ja	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [17,41; NA]	0,38 [0,07; 2,08] p=0,2533	0,41 [0,08; 2,01] p=0,2700	-5,70% [-15,30%; 3,90%] p=0,2461	0,98 [0,14; 6,75] p=0,9802
Nein	4/157 (2,5%)	NA [NA; NA]	39/156 (25,0%)	37,19 [25,63; NA]	0,08 [0,03; 0,23] p<0,0001	0,10 [0,04; 0,28] p<0,0001	-22,50% [-29,70%; -15,20%] p<0,0001	0,39 [0,13; 1,21] p=0,1042

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9891								
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [13,04; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] NA
Nein	6/203 (3,0%)	NA [NA; NA]	42/198 (21,2%)	NA [37,19; NA]	0,11 [0,05; 0,27] p<0,0001	0,14 [0,06; 0,32] p<0,0001	-18,30% [-24,40%; -12,10%] p<0,0001	0,47 [0,18; 1,23] p=0,1245
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2086								
Ja	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	4/48 (8,3%)	NA [17,41; NA]	0,48 [0,08; 2,74] p=0,4015	0,50 [0,10; 2,60] p=0,4102	-4,20% [-13,80%; 5,50%] p=0,3973	0,98 [0,14; 6,98] p=0,9862
Nein	4/160 (2,5%)	NA [NA; NA]	40/160 (25,0%)	37,19 [25,63; NA]	0,08 [0,03; 0,22] p<0,0001	0,10 [0,04; 0,27] p<0,0001	-22,50% [-29,60%; -15,40%] p<0,0001	0,39 [0,13; 1,21] p=0,1044
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6458								
0	2/114 (1,8%)	NA [NA; NA]	22/118 (18,6%)	NA [37,19; NA]	0,08 [0,02; 0,34] p<0,0001	0,09 [0,02; 0,39] p=0,0011	-16,90% [-24,30%; -9,50%] p<0,0001	0,33 [0,07; 1,56] p=0,1609
≥1	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	22/90 (24,4%)	NA [14,82; NA]	0,14 [0,04; 0,42] p<0,0001	0,17 [0,06; 0,48] p=0,0008	-20,20% [-30,00%; -10,40%] p<0,0001	0,63 [0,19; 2,11] p=0,4500
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7508								
Männlich	3/116 (2,6%)	NA [NA; NA]	24/122 (19,7%)	NA [37,19; NA]	0,11 [0,03; 0,37] p<0,0001	0,13 [0,04; 0,42] p=0,0007	-17,10% [-24,70%; -9,50%] p<0,0001	0,33 [0,09; 1,18] p=0,0878
Weiblich	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	20/86 (23,3%)	NA [21,82; NA]	0,11 [0,03; 0,39] p<0,0001	0,14 [0,04; 0,46] p=0,0011	-20,00% [-29,60%; -10,40%] p<0,0001	0,91 [0,20; 4,07] p=0,8992

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)

Tabelle 4-239 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,74] p=0,0060	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0281	-4,30% [-7,40%; -1,30%] p=0,0054	0,42 [0,04; 4,18] p=0,4624
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9999								
PVd	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
DPd	1/182 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/182 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,75] p=0,0059	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0273	-4,90% [-8,40%; -1,50%] p=0,0054	0,43 [0,04; 4,25] p=0,4677
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9942								
Ja	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,30% [-6,70%; 2,10%] p=0,3117	NA [NA; NA] p=0,9975
Nein	1/158 (0,6%)	NA [NA; NA]	9/164 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,01; 0,88] p=0,0122	0,12 [0,01; 0,90] p=0,0393	-4,90% [-8,60%; -1,20%] p=0,0101	0,74 [0,06; 8,48] p=0,8064
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9929								
Ja	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,20% [-9,40%; 3,00%] p=0,3094	NA [NA; NA] p=0,9975
Nein	1/178 (0,6%)	NA [NA; NA]	9/177 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,84] p=0,0101	0,11 [0,01; 0,86] p=0,0357	-4,50% [-7,90%; -1,10%] p=0,0095	0,71 [0,06; 8,20] p=0,7836

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9999								
Ja	1/203 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/202 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,75] p=0,0058	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0271	-4,50% [-7,60%; -1,30%] p=0,0054	0,43 [0,04; 4,28] p=0,4699
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (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), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,9999								
Ja	0/8 (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
Nein	1/200 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/198 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,74] p=0,0057	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0267	-4,60% [-7,80%; -1,30%] p=0,0054	0,43 [0,04; 4,27] p=0,4684
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9943								
Ja	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-5,70%; 1,80%] p=0,3126	NA [NA; NA] p=0,9975
Nein	1/157 (0,6%)	NA [NA; NA]	9/156 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,84] p=0,0100	0,11 [0,01; 0,86] p=0,0355	-5,10% [-9,00%; -1,30%] p=0,0092	0,70 [0,06; 8,00] p=0,7731
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,9999								
Ja	0/5 (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
Nein	1/203 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/198 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,73] p=0,0053	0,10 [0,01; 0,76] p=0,0258	-4,60% [-7,80%; -1,40%] p=0,0052	0,42 [0,04; 4,17] p=0,4577
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9944								
Ja	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10% [-6,10%; 2,00%] p=0,3122	NA [NA; NA] p=0,9975

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	1/160 (0,6%)	NA [NA; NA]	9/160 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,01; 0,84] p=0,0103	0,11 [0,01; 0,87] p=0,0361	-5,00% [-8,80%; -1,20%] p=0,0094	0,70 [0,06; 8,09] p=0,7791

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC & PT – RCT

Signifikante SOC

Tabelle 4-240 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Jegliche UE - SOC*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	159/208 (76,4%)	3,25 [3,09; 3,58]	22/208 (10,6%)	NA [NA; NA]	32,45 [17,95; 58,69] p<0,0001	7,24 [4,86; 10,79] p<0,0001	66,30% [59,20%; 73,30%] p<0,0001	16,29 [10,21; 26,00] p<0,0001
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9805								
Ja	156/203 (76,8%)	3,25 [3,12; 3,58]	22/202 (10,9%)	NA [NA; NA]	27,16 [15,67; 47,06] p<0,0001	7,06 [4,72; 10,54] p<0,0001	66,00% [58,70%; 73,20%] p<0,0001	14,88 [9,44; 23,43] p<0,0001
Nein	3/5 (60,0%)	2,66 [2,17; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [17,10%; 100,00%] p=0,0062	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9743								
Nein	155/203 (76,4%)	3,25 [3,09; 3,58]	22/198 (11,1%)	NA [NA; NA]	25,83 [14,92; 44,73] p<0,0001	6,87 [4,60; 10,27] p<0,0001	65,20% [57,90%; 72,50%] p<0,0001	14,48 [9,19; 22,81] p<0,0001
Ja	4/5 (80,0%)	3,15 [2,30; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,00% [44,90%; 100,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9744								
Nein	153/200 (76,5%)	3,25 [3,12; 3,58]	22/198 (11,1%)	NA [NA; NA]	26,04 [15,02; 45,17] p<0,0001	6,88 [4,61; 10,29] p<0,0001	65,40% [58,10%; 72,70%] p<0,0001	14,60 [9,26; 23,02] p<0,0001
Ja	6/8 (75,0%)	2,96 [2,17; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	75,00% [45,00%; 100,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1840								
Normal	143/184 (77,7%)	3,22 [3,09; 3,52]	16/168 (9,5%)	NA [NA; NA]	33,13 [17,80; 61,67] p<0,0001	8,16 [5,09; 13,09] p<0,0001	68,20% [60,70%; 75,70%] p<0,0001	17,25 [10,20; 29,17] p<0,0001
Beeinträchtigt	16/24 (66,7%)	3,75 [2,83; 7,88]	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]	11,33 [3,37; 38,15] p<0,0001	4,44 [2,02; 9,79] p=0,0002	51,70% [29,80%; 73,50%] p<0,0001	8,53 [3,29; 22,14] p<0,0001
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5530								
≥60 ml/min/1,73 m ²	141/181 (77,9%)	3,25 [3,09; 3,65]	17/166 (10,2%)	NA [NA; NA]	30,90 [16,75; 57,00] p<0,0001	7,61 [4,82; 12,01] p<0,0001	67,70% [60,10%; 75,30%] p<0,0001	15,96 [9,56; 26,64] p<0,0001
<60 ml/min/1,73 m ²	18/27 (66,7%)	3,17 [2,66; 4,50]	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	14,80 [4,33; 50,62] p<0,0001	5,60 [2,36; 13,30] p<0,0001	54,80% [34,50%; 75,10%] p<0,0001	10,95 [4,01; 29,91] p<0,0001
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9737								
DPd	142/182 (78,0%)	3,19 [3,09; 3,58]	22/182 (12,1%)	NA [NA; NA]	25,82 [14,64; 45,53] p<0,0001	6,46 [4,33; 9,62] p<0,0001	65,90% [58,30%; 73,60%] p<0,0001	13,83 [8,74; 21,88] p<0,0001
PVd	17/26 (65,4%)	3,55 [3,02; 7,33]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	65,40% [47,10%; 83,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9708								
Nein	139/178 (78,1%)	3,22 [3,09; 3,52]	22/177 (12,4%)	NA [NA; NA]	25,11 [14,19; 44,43] p<0,0001	6,28 [4,22; 9,36] p<0,0001	65,70% [57,90%; 73,40%] p<0,0001	13,24 [8,36; 20,95] p<0,0001
Ja	20/30 (66,7%)	3,75 [2,89; 5,42]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [49,80%; 83,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,4867								
Nein	130/164 (79,3%)	3,19 [3,06; 3,38]	18/174 (10,3%)	NA [NA; NA]	33,14 [17,88; 61,41] p<0,0001	7,66 [4,91; 11,95] p<0,0001	68,90% [61,20%; 76,60%] p<0,0001	16,48 [9,97; 27,23] p<0,0001
Ja	29/44 (65,9%)	3,81 [3,06; 4,40]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	14,50 [4,30; 48,88] p<0,0001	5,60 [2,18; 14,41] p=0,0004	54,10% [36,40%; 71,80%] p<0,0001	10,44 [3,62; 30,12] p<0,0001
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1349								
Weiß	127/157 (80,9%)	3,19 [3,06; 3,35]	21/157 (13,4%)	NA [NA; NA]	27,42 [14,93; 50,35] p<0,0001	6,05 [4,03; 9,07] p<0,0001	67,50% [59,40%; 75,70%] p<0,0001	14,00 [8,71; 22,51] p<0,0001
Andere	32/51 (62,7%)	3,65 [3,09; 6,47]	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	84,21 [10,74; 660,22] p<0,0001	32,00 [4,54; 225,40] p=0,0005	60,80% [47,00%; 74,60%] p<0,0001	53,51 [7,28; 393,15] p<0,0001
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1354								
Nein	126/160 (78,8%)	3,19 [3,06; 3,52]	21/160 (13,1%)	NA [NA; NA]	24,53 [13,53; 44,47] p<0,0001	6,00 [4,00; 9,01] p<0,0001	65,60% [57,40%; 73,80%] p<0,0001	13,29 [8,27; 21,34] p<0,0001
Ja	33/48 (68,8%)	3,75 [3,12; 5,42]	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	103,40 [13,01; 821,57] p<0,0001	33,00 [4,70; 231,67] p=0,0004	66,70% [52,90%; 80,40%] p<0,0001	59,41 [8,09; 436,12] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9777								
Nein	126/158 (79,7%)	3,19 [3,06; 3,38]	22/164 (13,4%)	NA [NA; NA]	25,41 [14,04; 46,01] p<0,0001	5,95 [4,00; 8,84] p<0,0001	66,30% [58,20%; 74,50%] p<0,0001	13,28 [8,34; 21,14] p<0,0001
Ja	33/50 (66,0%)	3,75 [2,99; 6,60]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,00% [52,90%; 79,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,1018								
Nein	124/157 (79,0%)	3,19 [3,06; 3,52]	21/156 (13,5%)	NA [NA; NA]	24,16 [13,27; 43,97] p<0,0001	5,87 [3,91; 8,80] p<0,0001	65,50% [57,20%; 73,80%] p<0,0001	12,90 [8,03; 20,72] p<0,0001
Ja	35/51 (68,6%)	3,55 [3,12; 4,40]	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	111,56 [14,14; 880,22] p<0,0001	35,69 [5,08; 250,80] p=0,0003	66,70% [53,40%; 80,00%] p<0,0001	65,70 [8,96; 481,67] p<0,0001
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,0174								
2 oder 3	104/140 (74,3%)	3,35 [3,09; 3,88]	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	47,67 [21,25; 106,94] p<0,0001	13,00 [6,59; 25,66] p<0,0001	68,60% [60,40%; 76,80%] p<0,0001	25,42 [12,32; 52,45] p<0,0001
1	55/68 (80,9%)	3,17 [2,92; 3,35]	14/68 (20,6%)	NA [NA; NA]	16,32 [7,02; 37,92] p<0,0001	3,93 [2,43; 6,35] p<0,0001	60,30% [46,90%; 73,70%] p<0,0001	9,86 [5,30; 18,33] p<0,0001
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,4791								
I	109/136 (80,1%)	3,25 [3,06; 3,65]	14/131 (10,7%)	NA [NA; NA]	33,74 [16,82; 67,69] p<0,0001	7,50 [4,54; 12,39] p<0,0001	69,50% [60,90%; 78,00%] p<0,0001	16,36 [9,27; 28,88] p<0,0001
II	40/60 (66,7%)	3,65 [3,15; 4,50]	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	16,00 [6,18; 41,44] p<0,0001	6,00 [2,92; 12,34] p<0,0001	55,60% [41,30%; 69,80%] p<0,0001	11,31 [5,01; 25,50] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	10/12 (83,3%)	2,58 [2,00; 3,15]	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	65,00 [5,14; 822,59] p=0,0001	11,67 [1,74; 78,44] p=0,0115	76,20% [51,20%; 100,00%] p<0,0001	29,02 [3,48; 241,69] p=0,0018
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5406								
≤30%	100/133 (75,2%)	3,35 [3,12; 3,84]	14/119 (11,8%)	NA [NA; NA]	22,73 [11,48; 44,97] p<0,0001	6,39 [3,87; 10,55] p<0,0001	63,40% [54,10%; 72,80%] p<0,0001	13,55 [7,68; 23,91] p<0,0001
≥60%	33/42 (78,6%)	2,99 [2,66; 3,22]	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	47,67 [11,91; 190,69] p<0,0001	11,00 [3,65; 33,10] p<0,0001	71,40% [56,80%; 86,10%] p<0,0001	22,23 [6,67; 74,13] p<0,0001
>30% – <60%	25/31 (80,6%)	3,65 [3,06; 4,17]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	32,50 [8,96; 117,91] p<0,0001	7,10 [3,05; 16,49] p<0,0001	69,30% [52,50%; 86,10%] p<0,0001	14,62 [5,44; 39,28] p<0,0001
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3719								
Europa	97/128 (75,8%)	3,32 [3,15; 3,84]	14/128 (10,9%)	NA [NA; NA]	25,48 [12,82; 50,63] p<0,0001	6,93 [4,19; 11,47] p<0,0001	64,80% [55,70%; 74,00%] p<0,0001	14,64 [8,27; 25,90] p<0,0001
Andere	36/48 (75,0%)	3,55 [3,06; 4,50]	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	21,00 [7,16; 61,61] p<0,0001	6,00 [2,79; 12,91] p<0,0001	62,50% [47,10%; 77,90%] p<0,0001	10,96 [4,56; 26,32] p<0,0001
Nordamerika	26/32 (81,3%)	2,68 [2,30; 3,22]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	65,00 [12,06; 350,25] p<0,0001	13,00 [3,36; 50,26] p=0,0002	75,00% [59,10%; 90,90%] p<0,0001	31,60 [7,27; 137,28] p<0,0001
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9472								
Hochrisiko	94/123 (76,4%)	3,29 [3,09; 3,88]	14/131 (10,7%)	NA [NA; NA]	27,09 [13,54; 54,18] p<0,0001	7,15 [4,32; 11,85] p<0,0001	65,70% [56,60%; 74,90%] p<0,0001	14,15 [8,00; 25,06] p<0,0001
Standardrisiko	53/69 (76,8%)	3,29 [2,92; 3,81]	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	25,26 [10,02; 63,70] p<0,0001	6,63 [3,41; 12,87] p<0,0001	65,20% [52,70%; 77,70%] p<0,0001	15,21 [7,12; 32,48] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3155								
Niedrig	96/126 (76,2%)	3,35 [3,15; 3,81]	16/127 (12,6%)	NA [NA; NA]	22,20 [11,41; 43,19] p<0,0001	6,05 [3,79; 9,66] p<0,0001	63,60% [54,20%; 73,00%] p<0,0001	12,43 [7,25; 21,32] p<0,0001
Intermediär	41/52 (78,8%)	3,22 [2,83; 4,07]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	35,04 [11,24; 109,23] p<0,0001	8,20 [3,52; 19,09] p<0,0001	69,20% [55,50%; 82,90%] p<0,0001	20,40 [7,85; 53,04] p<0,0001
Hoch	22/30 (73,3%)	2,76 [2,50; 3,29]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	77,00 [8,95; 662,72] p<0,0001	21,27 [3,06; 147,68] p=0,0020	69,90% [52,70%; 87,00%] p<0,0001	36,56 [4,89; 273,19] p=0,0005
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6602								
Männlich	91/116 (78,4%)	3,29 [3,02; 3,84]	14/122 (11,5%)	NA [NA; NA]	28,08 [13,79; 57,18] p<0,0001	6,84 [4,14; 11,29] p<0,0001	67,00% [57,60%; 76,40%] p<0,0001	14,42 [8,11; 25,63] p<0,0001
Weiblich	68/92 (73,9%)	3,22 [3,09; 3,58]	8/86 (9,3%)	NA [NA; NA]	27,63 [11,65; 65,53] p<0,0001	7,95 [4,06; 15,54] p<0,0001	64,60% [53,70%; 75,50%] p<0,0001	16,75 [7,96; 35,22] p<0,0001
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8579								
0	92/114 (80,7%)	3,19 [3,02; 3,38]	14/118 (11,9%)	NA [NA; NA]	31,07 [15,02; 64,23] p<0,0001	6,80 [4,13; 11,21] p<0,0001	68,80% [59,50%; 78,10%] p<0,0001	14,60 [8,23; 25,92] p<0,0001
≥1	67/94 (71,3%)	3,58 [3,09; 4,37]	8/90 (8,9%)	NA [NA; NA]	25,43 [10,85; 59,65] p<0,0001	8,02 [4,09; 15,73] p<0,0001	62,40% [51,50%; 73,30%] p<0,0001	16,30 [7,74; 34,29] p<0,0001
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0033								
Nein	82/105 (78,1%)	3,38 [3,19; 3,88]	20/115 (17,4%)	NA [NA; NA]	16,93 [8,68; 33,03] p<0,0001	4,49 [2,98; 6,77] p<0,0001	60,70% [50,20%; 71,20%] p<0,0001	9,34 [5,65; 15,45] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Ja	77/103 (74,8%)	3,09 [2,96; 3,38]	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	134,75 [30,99; 586,00] p<0,0001	34,76 [8,79; 137,56] p<0,0001	72,60% [63,70%; 81,50%] p<0,0001	71,66 [17,52; 293,16] p<0,0001
Erkrankungen des Immunsystems (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0956								
IgG	78/100 (78,0%)	3,35 [3,09; 4,07]	8/97 (8,2%)	NA [NA; NA]	39,44 [16,62; 93,62] p<0,0001	9,46 [4,83; 18,52] p<0,0001	69,80% [60,00%; 79,50%] p<0,0001	21,31 [10,17; 44,66] p<0,0001
Nicht-IgG	20/31 (64,5%)	3,32 [2,73; 6,37]	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	8,79 [2,79; 27,65] p<0,0001	3,76 [1,74; 8,16] p=0,0008	47,40% [26,40%; 68,30%] p<0,0001	6,93 [2,71; 17,76] p<0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	154/208 (74,0%)	2,63 [2,43; 2,83]	121/208 (58,2%)	4,40 [2,30; 16,53]	2,09 [1,38; 3,18] p=0,0005	1,28 [1,11; 1,47] p=0,0006	16,20% [7,20%; 25,10%] p=0,0004	1,36 [1,07; 1,73] p=0,0117
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,0213								
Ja	153/203 (75,4%)	2,60 [2,37; 2,83]	116/202 (57,4%)	4,60 [2,33; 18,27]	2,27 [1,49; 3,47] p=0,0001	1,31 [1,14; 1,51] p=0,0002	17,90% [8,90%; 27,00%] p<0,0001	1,44 [1,13; 1,83] p=0,0035
Nein	1/5 (20,0%)	NA [3,45; NA]	5/6 (83,3%)	0,90 [0,26; NA]	0,05 [0,00; 1,07] p=0,0452	0,24 [0,04; 1,44] p=0,1180	-63,30% [-100,00%; -17,30%] p=0,0007	0,15 [0,02; 1,28] p=0,0824
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,0439								
Nein	149/203 (73,4%)	2,63 [2,43; 2,86]	117/198 (59,1%)	3,88 [2,14; 11,96]	1,91 [1,25; 2,91] p=0,0025	1,24 [1,08; 1,43] p=0,0028	14,30% [5,20%; 23,50%] p=0,0022	1,31 [1,02; 1,67] p=0,0321
Ja	5/5 (100,0%)	0,95 [0,33; 2,73]	4/10 (40,0%)	NA [0,20; NA]	NA [NA; NA] NA	2,50 [1,17; 5,34] p=0,0180	60,00% [29,60%; 90,40%] p=0,0001	4,14 [0,95; 17,98] p=0,0580

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,3773								
Nein	148/200 (74,0%)	2,63 [2,43; 2,83]	117/198 (59,1%)	3,88 [2,14; 11,96]	1,97 [1,29; 3,01] p=0,0016	1,25 [1,09; 1,44] p=0,0019	14,90% [5,80%; 24,10%] p=0,0014	1,33 [1,04; 1,70] p=0,0231
Ja	6/8 (75,0%)	2,65 [0,33; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,20; NA]	4,50 [0,58; 34,61] p=0,1490	1,88 [0,80; 4,42] p=0,1510	35,00% [-7,70%; 77,70%] p=0,1081	2,16 [0,60; 7,82] p=0,2388
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3076								
Normal	140/184 (76,1%)	2,60 [2,43; 2,83]	97/168 (57,7%)	4,93 [2,33; 20,60]	2,33 [1,48; 3,68] p=0,0003	1,32 [1,13; 1,53] p=0,0004	18,30% [8,70%; 28,00%] p=0,0002	1,44 [1,11; 1,88] p=0,0059
Beeinträchtigt	14/24 (58,3%)	2,63 [1,12; NA]	24/40 (60,0%)	2,99 [0,82; NA]	0,93 [0,33; 2,61] p=0,8963	0,97 [0,64; 1,48] p=0,8960	-1,70% [-26,60%; 23,20%] p=0,8956	0,95 [0,49; 1,85] p=0,8885
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9996								
≥60 ml/min/1,73 m ²	136/181 (75,1%)	2,60 [2,37; 2,83]	99/166 (59,6%)	3,88 [1,87; 11,96]	2,04 [1,29; 3,23] p=0,0021	1,26 [1,08; 1,47] p=0,0026	15,50% [5,70%; 25,30%] p=0,0019	1,34 [1,04; 1,75] p=0,0261
<60 ml/min/1,73 m ²	18/27 (66,7%)	2,83 [1,12; 4,14]	22/42 (52,4%)	7,36 [1,48; NA]	1,82 [0,67; 4,96] p=0,2441	1,27 [0,86; 1,89] p=0,2288	14,30% [-9,00%; 37,60%] p=0,2301	1,32 [0,71; 2,47] p=0,3793
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,2344								
DPd	140/182 (76,9%)	2,56 [2,37; 2,83]	106/182 (58,2%)	4,40 [2,23; 16,53]	2,39 [1,52; 3,76] p=0,0001	1,32 [1,14; 1,53] p=0,0002	18,70% [9,30%; 28,10%] p=0,0001	1,44 [1,11; 1,85] p=0,0052
PVd	14/26 (53,8%)	3,45 [2,30; NA]	15/26 (57,7%)	4,27 [0,82; NA]	0,86 [0,29; 2,56] p=0,7822	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7803	-3,80% [-30,80%; 23,10%] p=0,7799	0,89 [0,43; 1,85] p=0,7590

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4517								
Nein	133/178 (74,7%)	2,60 [2,37; 2,83]	106/177 (59,9%)	3,75 [1,97; 11,63]	1,98 [1,26; 3,11] p=0,0029	1,25 [1,08; 1,45] p=0,0033	14,80% [5,20%; 24,50%] p=0,0026	1,31 [1,01; 1,69] p=0,0414
Ja	21/30 (70,0%)	2,73 [0,95; 4,04]	15/31 (48,4%)	18,27 [0,82; NA]	2,49 [0,87; 7,12] p=0,0888	1,45 [0,94; 2,23] p=0,0942	21,60% [-2,40%; 45,70%] p=0,0782	1,74 [0,89; 3,40] p=0,1078
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,1026								
Nein	128/164 (78,0%)	2,56 [2,30; 2,76]	102/174 (58,6%)	4,93 [2,40; 18,27]	2,51 [1,56; 4,04] p=0,0001	1,33 [1,15; 1,54] p=0,0002	19,40% [9,70%; 29,10%] p<0,0001	1,52 [1,17; 1,98] p=0,0017
Ja	26/44 (59,1%)	2,86 [2,37; NA]	19/34 (55,9%)	1,12 [0,43; NA]	1,14 [0,46; 2,82] p=0,7775	1,06 [0,72; 1,56] p=0,7773	3,20% [-18,90%; 25,30%] p=0,7762	0,84 [0,47; 1,53] p=0,5800
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2475								
Weiß	118/157 (75,2%)	2,56 [2,30; 2,86]	98/157 (62,4%)	3,12 [1,71; 7,16]	1,82 [1,12; 2,96] p=0,0150	1,20 [1,03; 1,40] p=0,0160	12,70% [2,60%; 22,90%] p=0,0139	1,26 [0,96; 1,66] p=0,0885
Andere	36/51 (70,6%)	2,69 [2,37; 3,09]	23/51 (45,1%)	NA [1,81; NA]	2,92 [1,29; 6,61] p=0,0095	1,56 [1,10; 2,22] p=0,0123	25,50% [7,00%; 44,00%] p=0,0070	1,74 [1,02; 2,95] p=0,0413
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,8182								
Nein	120/160 (75,0%)	2,60 [2,37; 2,83]	95/160 (59,4%)	3,75 [2,14; 11,96]	2,05 [1,27; 3,31] p=0,0030	1,26 [1,08; 1,48] p=0,0034	15,60% [5,50%; 25,80%] p=0,0025	1,34 [1,02; 1,75] p=0,0360
Ja	34/48 (70,8%)	2,73 [1,68; 3,58]	26/48 (54,2%)	6,87 [0,89; NA]	2,06 [0,89; 4,77] p=0,0934	1,31 [0,95; 1,80] p=0,0975	16,70% [-2,40%; 35,70%] p=0,0869	1,44 [0,86; 2,40] p=0,1691

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9683								
Nein	121/158 (76,6%)	2,56 [2,30; 2,83]	98/164 (59,8%)	3,42 [1,87; 11,96]	2,20 [1,36; 3,57] p=0,0012	1,28 [1,10; 1,49] p=0,0014	16,80% [6,80%; 26,80%] p=0,0010	1,36 [1,04; 1,78] p=0,0234
Ja	33/50 (66,0%)	2,89 [2,33; 4,07]	23/44 (52,3%)	7,16 [1,12; NA]	1,77 [0,77; 4,07] p=0,1783	1,26 [0,89; 1,78] p=0,1858	13,70% [-6,00%; 33,50%] p=0,1732	1,39 [0,81; 2,37] p=0,2327
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,6408								
Nein	119/157 (75,8%)	2,56 [2,37; 2,83]	91/156 (58,3%)	3,88 [2,23; 20,60]	2,24 [1,38; 3,63] p=0,0010	1,30 [1,11; 1,52] p=0,0013	17,50% [7,20%; 27,70%] p=0,0008	1,40 [1,06; 1,84] p=0,0166
Ja	35/51 (68,6%)	2,89 [1,74; 4,04]	30/52 (57,7%)	5,62 [0,89; NA]	1,60 [0,71; 3,60] p=0,2525	1,19 [0,88; 1,60] p=0,2531	10,90% [-7,60%; 29,40%] p=0,2468	1,25 [0,76; 2,03] p=0,3830
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,4091								
2 oder 3	106/140 (75,7%)	2,60 [2,33; 2,86]	78/140 (55,7%)	4,27 [1,61; NA]	2,48 [1,49; 4,13] p=0,0004	1,36 [1,14; 1,62] p=0,0006	20,00% [9,10%; 30,90%] p=0,0003	1,45 [1,08; 1,94] p=0,0141
1	48/68 (70,6%)	2,66 [2,10; 2,92]	43/68 (63,2%)	4,40 [2,33; 20,60]	1,40 [0,68; 2,86] p=0,3640	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3639	7,40% [-8,40%; 23,10%] p=0,3607	1,20 [0,79; 1,82] p=0,3877
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6261								
I	107/136 (78,7%)	2,55 [2,23; 2,73]	79/131 (60,3%)	4,60 [2,23; 18,27]	2,43 [1,42; 4,17] p=0,0011	1,30 [1,11; 1,54] p=0,0015	18,40% [7,50%; 29,20%] p=0,0009	1,48 [1,10; 1,99] p=0,0089
II	40/60 (66,7%)	2,83 [1,97; 3,38]	35/63 (55,6%)	2,89 [1,48; NA]	1,60 [0,77; 3,33] p=0,2085	1,20 [0,90; 1,59] p=0,2087	11,10% [-6,00%; 28,20%] p=0,2031	1,20 [0,76; 1,89] p=0,4369

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	7/12 (58,3%)	3,75 [2,50; NA]	7/14 (50,0%)	4,27 [0,36; NA]	1,40 [0,30; 6,62] p=0,6769	1,17 [0,57; 2,37] p=0,6701	8,30% [-29,90%; 46,60%] p=0,6695	0,98 [0,34; 2,83] p=0,9746
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4669								
≤30%	99/133 (74,4%)	2,60 [2,33; 2,83]	72/119 (60,5%)	3,42 [1,87; 20,60]	1,90 [1,11; 3,25] p=0,0183	1,23 [1,03; 1,47] p=0,0210	13,90% [2,40%; 25,40%] p=0,0175	1,31 [0,97; 1,78] p=0,0812
≥60%	30/42 (71,4%)	2,60 [1,54; 3,25]	23/42 (54,8%)	3,37 [0,95; NA]	2,06 [0,84; 5,10] p=0,1156	1,30 [0,93; 1,82] p=0,1199	16,70% [-3,70%; 37,00%] p=0,1081	1,25 [0,73; 2,17] p=0,4137
>30% – <60%	25/31 (80,6%)	2,56 [0,69; 3,15]	23/44 (52,3%)	7,36 [1,41; NA]	3,80 [1,31; 11,09] p=0,0123	1,54 [1,11; 2,15] p=0,0102	28,40% [8,10%; 48,70%] p=0,0061	1,98 [1,11; 3,51] p=0,0199
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1289								
Europa	81/128 (63,3%)	3,15 [2,63; 4,07]	70/128 (54,7%)	10,71 [3,12; NA]	1,43 [0,87; 2,35] p=0,1630	1,16 [0,94; 1,42] p=0,1642	8,60% [-3,40%; 20,60%] p=0,1606	1,19 [0,86; 1,64] p=0,2990
Andere	44/48 (91,7%)	2,58 [1,91; 2,83]	25/48 (52,1%)	3,75 [1,48; NA]	10,12 [3,14; 32,60] p<0,0001	1,76 [1,32; 2,34] p<0,0001	39,60% [23,40%; 55,70%] p<0,0001	2,13 [1,29; 3,51] p=0,0032
Nordamerika	29/32 (90,6%)	1,86 [0,62; 2,37]	26/32 (81,3%)	1,38 [0,43; 3,12]	2,23 [0,51; 9,84] p=0,2845	1,11 [0,91; 1,36] p=0,2853	9,40% [-7,50%; 26,30%] p=0,2763	1,26 [0,73; 2,17] p=0,4029
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3542								
Hochrisiko	89/123 (72,4%)	2,66 [2,30; 2,86]	77/131 (58,8%)	3,12 [1,48; 11,63]	1,84 [1,08; 3,11] p=0,0233	1,23 [1,03; 1,47] p=0,0238	13,60% [2,00%; 25,10%] p=0,0213	1,22 [0,90; 1,66] p=0,1982
Standardrisiko	54/69 (78,3%)	2,56 [1,91; 2,83]	40/69 (58,0%)	10,45 [1,81; NA]	2,61 [1,24; 5,50] p=0,0108	1,35 [1,07; 1,71] p=0,0128	20,30% [5,10%; 35,50%] p=0,0088	1,63 [1,07; 2,47] p=0,0216

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,5645								
Niedrig	93/126 (73,8%)	2,63 [2,37; 2,89]	78/127 (61,4%)	3,42 [1,61; 16,53]	1,77 [1,04; 3,02] p=0,0356	1,20 [1,01; 1,43] p=0,0370	12,40% [1,00%; 23,80%] p=0,0336	1,24 [0,91; 1,67] p=0,1728
Intermediär	41/52 (78,8%)	2,43 [1,25; 2,99]	29/52 (55,8%)	4,75 [1,48; NA]	2,96 [1,25; 7,00] p=0,0125	1,41 [1,07; 1,87] p=0,0154	23,10% [5,60%; 40,60%] p=0,0097	1,67 [1,03; 2,70] p=0,0384
Hoch	20/30 (66,7%)	2,60 [1,91; 3,45]	14/29 (48,3%)	NA [0,99; NA]	2,14 [0,75; 6,14] p=0,1565	1,38 [0,88; 2,17] p=0,1633	18,40% [-6,40%; 43,20%] p=0,1462	1,44 [0,72; 2,86] p=0,2994
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6247								
Männlich	81/116 (69,8%)	2,76 [2,33; 3,32]	65/122 (53,3%)	11,63 [3,02; NA]	2,03 [1,19; 3,46] p=0,0089	1,31 [1,07; 1,61] p=0,0096	16,50% [4,40%; 28,70%] p=0,0077	1,41 [1,01; 1,96] p=0,0405
Weiblich	73/92 (79,3%)	2,56 [2,10; 2,83]	56/86 (65,1%)	2,14 [0,99; 4,93]	2,06 [1,05; 4,03] p=0,0341	1,22 [1,01; 1,47] p=0,0378	14,20% [1,20%; 27,30%] p=0,0323	1,27 [0,90; 1,81] p=0,1784
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3435								
0	88/114 (77,2%)	2,69 [2,43; 3,06]	67/118 (56,8%)	6,24 [2,33; NA]	2,58 [1,46; 4,55] p=0,0010	1,36 [1,13; 1,64] p=0,0012	20,40% [8,60%; 32,20%] p=0,0007	1,54 [1,12; 2,13] p=0,0079
≥1	66/94 (70,2%)	2,56 [1,87; 2,83]	54/90 (60,0%)	2,83 [1,15; 24,61]	1,57 [0,85; 2,90] p=0,1471	1,17 [0,94; 1,45] p=0,1500	10,20% [-3,50%; 23,90%] p=0,1442	1,14 [0,80; 1,64] p=0,4683
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0817								
Ja	80/103 (77,7%)	2,56 [1,97; 2,83]	50/93 (53,8%)	11,63 [1,61; NA]	2,99 [1,61; 5,55] p=0,0004	1,45 [1,17; 1,79] p=0,0008	23,90% [11,00%; 36,80%] p=0,0003	1,70 [1,19; 2,44] p=0,0035
Nein	74/105 (70,5%)	2,79 [2,43; 3,25]	71/115 (61,7%)	3,12 [1,71; 10,71]	1,48 [0,84; 2,60] p=0,1731	1,14 [0,94; 1,38] p=0,1717	8,70% [-3,70%; 21,20%] p=0,1690	1,12 [0,81; 1,55] p=0,5053

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3349								
IgG	77/100 (77,0%)	2,60 [2,04; 2,86]	58/97 (59,8%)	3,02 [1,41; 27,93]	2,25 [1,21; 4,17] p=0,0095	1,29 [1,06; 1,56] p=0,0111	17,20% [4,40%; 30,00%] p=0,0083	1,36 [0,96; 1,91] p=0,0816
Nicht-IgG	21/31 (67,7%)	3,15 [2,23; 5,09]	23/35 (65,7%)	4,93 [1,15; 7,36]	1,10 [0,39; 3,06] p=0,8626	1,03 [0,73; 1,45] p=0,8613	2,00% [-20,70%; 24,80%] p=0,8614	1,04 [0,57; 1,89] p=0,8908
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	105/208 (50,5%)	6,11 [3,75; NA]	71/208 (34,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,34; 2,98] p=0,0006	1,49 [1,18; 1,87] p=0,0007	16,60% [7,30%; 26,00%] p=0,0005	1,70 [1,26; 2,31] p=0,0006
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,7688								
Ja	103/203 (50,7%)	6,11 [3,75; NA]	69/202 (34,2%)	NA [NA; NA]	1,99 [1,33; 2,96] p=0,0007	1,49 [1,18; 1,88] p=0,0009	16,60% [7,10%; 26,10%] p=0,0006	1,68 [1,24; 2,28] p=0,0009
Nein	2/5 (40,0%)	NA [0,16; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,30; NA]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,20 [0,25; 5,71] p=0,8188	6,70% [-50,50%; 63,80%] p=0,8192	1,23 [0,17; 8,74] p=0,8398
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,0682								
Nein	100/203 (49,3%)	NA [3,94; NA]	68/198 (34,3%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,24; 2,77] p=0,0025	1,43 [1,13; 1,82] p=0,0030	14,90% [5,40%; 24,50%] p=0,0022	1,60 [1,17; 2,17] p=0,0030
Ja	5/5 (100,0%)	2,33 [0,46; 4,17]	3/10 (30,0%)	NA [0,66; NA]	NA [NA; NA] NA	3,33 [1,29; 8,59] p=0,0127	70,00% [41,60%; 98,40%] p<0,0001	8,53 [1,60; 45,42] p=0,0121
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,1054								
Nein	98/200 (49,0%)	NA [3,94; NA]	68/198 (34,3%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,23; 2,75] p=0,0031	1,43 [1,12; 1,81] p=0,0035	14,70% [5,10%; 24,20%] p=0,0027	1,58 [1,16; 2,16] p=0,0037

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Ja	7/8 (87,5%)	2,50 [0,16; 4,17]	3/10 (30,0%)	NA [0,66; NA]	16,33 [1,35; 197,77] p=0,0178	2,92 [1,09; 7,79] p=0,0327	57,50% [21,00%; 94,00%] p=0,0020	5,22 [1,30; 20,92] p=0,0195
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0640								
Normal	92/184 (50,0%)	7,72 [3,81; NA]	50/168 (29,8%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,52; 3,66] p=0,0001	1,68 [1,28; 2,21] p=0,0002	20,20% [10,20%; 30,20%] p<0,0001	1,98 [1,40; 2,80] p=0,0001
Beeinträchtigt	13/24 (54,2%)	3,66 [2,33; NA]	21/40 (52,5%)	18,59 [1,51; NA]	1,07 [0,39; 2,95] p=0,8979	1,03 [0,64; 1,65] p=0,8966	1,70% [-23,60%; 26,90%] p=0,8970	0,92 [0,46; 1,83] p=0,8054
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2086								
≥60 ml/min/1,73 m ²	91/181 (50,3%)	7,72 [3,75; NA]	51/166 (30,7%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,47; 3,54] p=0,0002	1,64 [1,25; 2,15] p=0,0004	19,60% [9,40%; 29,70%] p=0,0002	1,89 [1,34; 2,66] p=0,0003
<60 ml/min/1,73 m ²	14/27 (51,9%)	5,78 [0,66; NA]	20/42 (47,6%)	20,47 [5,19; NA]	1,19 [0,45; 3,12] p=0,7333	1,09 [0,67; 1,76] p=0,7294	4,20% [-19,90%; 28,40%] p=0,7312	1,13 [0,57; 2,23] p=0,7317
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9703								
DPd	91/182 (50,0%)	7,72 [3,75; NA]	61/182 (33,5%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,30; 3,03] p=0,0015	1,49 [1,16; 1,92] p=0,0018	16,50% [6,50%; 26,50%] p=0,0012	1,67 [1,21; 2,31] p=0,0020
PVd	14/26 (53,8%)	3,94 [0,66; NA]	10/26 (38,5%)	NA [2,86; NA]	1,87 [0,62; 5,63] p=0,2705	1,40 [0,77; 2,56] p=0,2737	15,40% [-11,40%; 42,20%] p=0,2601	1,65 [0,73; 3,73] p=0,2253
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0477								
Nein	86/178 (48,3%)	NA [4,07; NA]	63/177 (35,6%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,10; 2,59] p=0,0153	1,36 [1,06; 1,74] p=0,0165	12,70% [2,50%; 22,90%] p=0,0143	1,48 [1,07; 2,05] p=0,0183

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Ja	19/30 (63,3%)	1,94 [0,59; NA]	8/31 (25,8%)	NA [NA; NA]	4,97 [1,66; 14,84] p=0,0034	2,45 [1,27; 4,73] p=0,0073	37,50% [14,40%; 60,60%] p=0,0015	3,29 [1,43; 7,53] p=0,0049
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,3489								
Nein	79/164 (48,2%)	NA [3,81; NA]	54/174 (31,0%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,32; 3,22] p=0,0013	1,55 [1,18; 2,04] p=0,0016	17,10% [6,90%; 27,40%] p=0,0011	1,76 [1,24; 2,49] p=0,0014
Ja	26/44 (59,1%)	3,75 [1,77; NA]	17/34 (50,0%)	29,37 [1,15; NA]	1,44 [0,59; 3,56] p=0,4264	1,18 [0,78; 1,79] p=0,4317	9,10% [-13,10%; 31,30%] p=0,4225	1,23 [0,67; 2,27] p=0,5064
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7985								
Weiß	84/157 (53,5%)	4,24 [3,19; NA]	56/157 (35,7%)	NA [NA; NA]	2,08 [1,32; 3,26] p=0,0015	1,50 [1,16; 1,94] p=0,0019	17,80% [7,00%; 28,70%] p=0,0012	1,70 [1,21; 2,39] p=0,0021
Andere	21/51 (41,2%)	NA [3,42; NA]	15/51 (29,4%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,74; 3,82] p=0,2161	1,40 [0,82; 2,40] p=0,2194	11,80% [-6,60%; 30,20%] p=0,2103	1,53 [0,79; 2,98] p=0,2074
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,5649								
Nein	79/160 (49,4%)	NA [3,75; NA]	55/160 (34,4%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,19; 2,92] p=0,0066	1,44 [1,10; 1,87] p=0,0075	15,00% [4,30%; 25,70%] p=0,0059	1,59 [1,13; 2,25] p=0,0081
Ja	26/48 (54,2%)	4,17 [1,22; NA]	16/48 (33,3%)	NA [20,47; NA]	2,36 [1,03; 5,40] p=0,0407	1,63 [1,01; 2,62] p=0,0462	20,80% [1,40%; 40,20%] p=0,0353	1,92 [1,03; 3,59] p=0,0401
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0644								
Nein	78/158 (49,4%)	NA [3,81; NA]	61/164 (37,2%)	NA [NA; NA]	1,65 [1,06; 2,57] p=0,0277	1,33 [1,03; 1,71] p=0,0289	12,20% [1,40%; 22,90%] p=0,0264	1,44 [1,03; 2,02] p=0,0318

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Ja	27/50 (54,0%)	3,94 [1,22; NA]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	3,99 [1,63; 9,80] p=0,0021	2,38 [1,30; 4,34] p=0,0048	31,30% [12,70%; 49,80%] p=0,0010	2,93 [1,41; 6,05] p=0,0038
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,4264								
Nein	77/157 (49,0%)	NA [3,75; NA]	54/156 (34,6%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,15; 2,87] p=0,0098	1,42 [1,08; 1,85] p=0,0109	14,40% [3,60%; 25,20%] p=0,0089	1,56 [1,10; 2,21] p=0,0122
Ja	28/51 (54,9%)	4,17 [1,22; NA]	17/52 (32,7%)	NA [20,47; NA]	2,51 [1,13; 5,58] p=0,0238	1,68 [1,06; 2,67] p=0,0280	22,20% [3,50%; 40,90%] p=0,0198	2,03 [1,11; 3,71] p=0,0218
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9077								
2 oder 3	76/140 (54,3%)	4,17 [3,09; NA]	52/140 (37,1%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,25; 3,24] p=0,0041	1,46 [1,12; 1,90] p=0,0048	17,10% [5,60%; 28,60%] p=0,0035	1,64 [1,16; 2,34] p=0,0058
1	29/68 (42,6%)	NA [4,17; NA]	19/68 (27,9%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,94; 3,92] p=0,0738	1,53 [0,95; 2,44] p=0,0783	14,70% [-1,20%; 30,60%] p=0,0694	1,71 [0,96; 3,06] p=0,0689
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,7330								
I	67/136 (49,3%)	NA [3,81; NA]	41/131 (31,3%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,29; 3,51] p=0,0028	1,57 [1,16; 2,14] p=0,0036	18,00% [6,40%; 29,50%] p=0,0023	1,83 [1,24; 2,70] p=0,0024
II	30/60 (50,0%)	5,78 [2,43; NA]	24/63 (38,1%)	NA [6,44; NA]	1,63 [0,79; 3,33] p=0,1854	1,31 [0,88; 1,97] p=0,1869	11,90% [-5,50%; 29,30%] p=0,1807	1,40 [0,82; 2,39] p=0,2203
III	8/12 (66,7%)	2,71 [0,46; NA]	6/14 (42,9%)	28,88 [1,15; NA]	2,67 [0,54; 13,21] p=0,2339	1,56 [0,75; 3,21] p=0,2324	23,80% [-13,40%; 61,00%] p=0,2096	1,84 [0,63; 5,35] p=0,2621
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,1042								
≤30%	63/133 (47,4%)	NA [4,07; NA]	46/119 (38,7%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,86; 2,36] p=0,1642	1,23 [0,92; 1,64] p=0,1675	8,70% [-3,50%; 20,90%] p=0,1612	1,32 [0,90; 1,93] p=0,1521

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥60%	25/42 (59,5%)	2,66 [1,41; NA]	11/42 (26,2%)	NA [NA; NA]	4,14 [1,65; 10,44] p=0,0022	2,27 [1,29; 4,00] p=0,0044	33,30% [13,40%; 53,30%] p=0,0010	2,94 [1,45; 5,99] p=0,0029
>30% – <60%	16/31 (51,6%)	4,43 [3,15; NA]	14/44 (31,8%)	NA [29,37; NA]	2,29 [0,89; 5,90] p=0,0870	1,62 [0,94; 2,81] p=0,0851	19,80% [-2,50%; 42,10%] p=0,0824	1,75 [0,85; 3,59] p=0,1266
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5687								
Europa	51/128 (39,8%)	NA [NA; NA]	37/128 (28,9%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,97; 2,74] p=0,0660	1,38 [0,98; 1,95] p=0,0684	10,90% [-0,60%; 22,50%] p=0,0636	1,48 [0,97; 2,26] p=0,0692
Andere	30/48 (62,5%)	3,07 [2,50; NA]	19/48 (39,6%)	NA [12,71; NA]	2,54 [1,12; 5,79] p=0,0255	1,58 [1,04; 2,38] p=0,0300	22,90% [3,40%; 42,40%] p=0,0210	1,89 [1,06; 3,37] p=0,0301
Nordamerika	24/32 (75,0%)	2,33 [0,95; 2,76]	15/32 (46,9%)	NA [0,95; NA]	3,40 [1,18; 9,81] p=0,0222	1,60 [1,05; 2,43] p=0,0281	28,10% [5,20%; 51,00%] p=0,0160	2,10 [1,09; 4,04] p=0,0260
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zyto-genetisches Risiko, Interaktion: p=0,0156								
Hochrisiko	68/123 (55,3%)	4,17 [3,09; NA]	37/131 (28,2%)	NA [NA; NA]	3,14 [1,87; 5,29] p<0,0001	1,96 [1,43; 2,68] p<0,0001	27,00% [15,40%; 38,70%] p<0,0001	2,31 [1,55; 3,45] p<0,0001
Standardrisiko	33/69 (47,8%)	NA [3,12; NA]	32/69 (46,4%)	NA [10,35; NA]	1,06 [0,54; 2,07] p=0,8651	1,03 [0,72; 1,47] p=0,8646	1,40% [-15,20%; 18,10%] p=0,8646	1,07 [0,66; 1,73] p=0,7976
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0220								
Niedrig	57/126 (45,2%)	NA [4,40; NA]	48/127 (37,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,82; 2,25] p=0,2305	1,20 [0,89; 1,61] p=0,2315	7,40% [-4,70%; 19,60%] p=0,2283	1,27 [0,86; 1,87] p=0,2212
Intermediär	29/52 (55,8%)	4,17 [2,46; NA]	18/52 (34,6%)	NA [28,88; NA]	2,38 [1,08; 5,25] p=0,0310	1,61 [1,03; 2,51] p=0,0357	21,20% [2,50%; 39,80%] p=0,0266	1,88 [1,04; 3,39] p=0,0361

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hoch	19/30 (63,3%)	2,66 [0,59; NA]	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	8,29 [2,46; 27,98] p=0,0004	3,67 [1,58; 8,53] p=0,0025	46,10% [24,00%; 68,10%] p<0,0001	4,79 [1,78; 12,86] p=0,0019
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1428								
Männlich	55/116 (47,4%)	NA [3,81; NA]	45/122 (36,9%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,92; 2,59] p=0,1007	1,28 [0,95; 1,74] p=0,1020	10,50% [-2,00%; 23,00%] p=0,0984	1,38 [0,93; 2,04] p=0,1130
Weiblich	50/92 (54,3%)	4,17 [2,96; NA]	26/86 (30,2%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,48; 5,09] p=0,0012	1,80 [1,24; 2,61] p=0,0020	24,10% [10,10%; 38,20%] p=0,0008	2,16 [1,34; 3,48] p=0,0015
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5582								
≥1	55/94 (58,5%)	3,94 [2,53; NA]	34/90 (37,8%)	NA [28,88; NA]	2,32 [1,29; 4,20] p=0,0050	1,55 [1,13; 2,12] p=0,0065	20,70% [6,60%; 34,90%] p=0,0040	1,82 [1,19; 2,79] p=0,0062
0	50/114 (43,9%)	NA [4,17; NA]	37/118 (31,4%)	NA [NA; NA]	1,71 [1,00; 2,92] p=0,0497	1,40 [1,00; 1,96] p=0,0518	12,50% [0,10%; 24,90%] p=0,0476	1,51 [0,99; 2,32] p=0,0555
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,1689								
Ja	64/103 (62,1%)	3,12 [2,50; 4,17]	35/93 (37,6%)	NA [28,88; NA]	2,72 [1,52; 4,85] p=0,0006	1,65 [1,22; 2,23] p=0,0011	24,50% [10,90%; 38,10%] p=0,0004	2,01 [1,33; 3,04] p=0,0009
Nein	41/105 (39,0%)	NA [NA; NA]	36/115 (31,3%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,81; 2,45] p=0,2301	1,25 [0,87; 1,79] p=0,2303	7,70% [-4,90%; 20,30%] p=0,2286	1,32 [0,84; 2,06] p=0,2293
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8696								
IgG	54/100 (54,0%)	4,24 [3,09; NA]	34/97 (35,1%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,23; 3,86] p=0,0076	1,54 [1,11; 2,13] p=0,0093	18,90% [5,30%; 32,60%] p=0,0064	1,71 [1,11; 2,63] p=0,0147
Nicht-IgG	18/31 (58,1%)	4,17 [1,22; NA]	13/35 (37,1%)	NA [6,44; NA]	2,34 [0,87; 6,30] p=0,0916	1,56 [0,93; 2,64] p=0,0951	20,90% [-2,70%; 44,50%] p=0,0826	1,80 [0,88; 3,67] p=0,1083

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	46/208 (22,1%)	NA [NA; NA]	83/208 (39,9%)	NA [33,97; NA]	0,43 [0,28; 0,66] p=0,0001	0,56 [0,41; 0,76] p=0,0002	-17,60% [-26,30%; -8,80%] p<0,0001	0,49 [0,34; 0,71] p=0,0001
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9805								
Ja	46/203 (22,7%)	NA [NA; NA]	81/202 (40,1%)	NA [33,97; NA]	0,44 [0,28; 0,68] p=0,0002	0,56 [0,42; 0,77] p=0,0002	-17,40% [-26,30%; -8,60%] p=0,0001	0,50 [0,35; 0,71] p=0,0002
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,30; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833	NA [NA; NA] p=0,9977
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,4617								
Nein	44/203 (21,7%)	NA [NA; NA]	79/198 (39,9%)	NA [33,97; NA]	0,42 [0,27; 0,65] p<0,0001	0,54 [0,40; 0,74] p=0,0001	-18,20% [-27,10%; -9,40%] p<0,0001	0,48 [0,33; 0,69] p<0,0001
Ja	2/5 (40,0%)	NA [0,23; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,20; NA]	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,27; 3,72] p=1,0000	0,00% [-52,60%; 52,60%] p=1,0000	0,93 [0,17; 5,10] p=0,9350
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9715								
Nein	44/200 (22,0%)	NA [NA; NA]	79/198 (39,9%)	NA [33,97; NA]	0,42 [0,27; 0,66] p=0,0001	0,55 [0,40; 0,75] p=0,0002	-17,90% [-26,80%; -9,00%] p<0,0001	0,48 [0,34; 0,70] p=0,0001
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,23; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,20; NA]	0,50 [0,07; 3,85] p=0,5145	0,63 [0,15; 2,59] p=0,5165	-15,00% [-57,70%; 27,70%] p=0,4910	0,55 [0,10; 3,00] p=0,4888
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3158								
Normal	40/184 (21,7%)	NA [NA; NA]	70/168 (41,7%)	NA [23,85; NA]	0,39 [0,24; 0,62] p<0,0001	0,52 [0,38; 0,72] p<0,0001	-19,90% [-29,50%; -10,40%] p<0,0001	0,45 [0,30; 0,66] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Beeinträchtigt	6/24 (25,0%)	NA [3,06; NA]	13/40 (32,5%)	NA [15,84; NA]	0,69 [0,22; 2,16] p=0,5282	0,77 [0,34; 1,75] p=0,5328	-7,50% [-30,10%; 15,10%] p=0,5154	0,76 [0,29; 1,99] p=0,5708
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9889								
≥60 ml/min/1,73 m ²	40/181 (22,1%)	NA [NA; NA]	66/166 (39,8%)	NA [33,97; NA]	0,43 [0,27; 0,69] p=0,0004	0,56 [0,40; 0,77] p=0,0005	-17,70% [-27,20%; -8,10%] p=0,0003	0,49 [0,33; 0,72] p=0,0003
<60 ml/min/1,73 m ²	6/27 (22,2%)	NA [NA; NA]	17/42 (40,5%)	NA [5,29; NA]	0,42 [0,14; 1,26] p=0,1191	0,55 [0,25; 1,22] p=0,1395	-18,30% [-39,80%; 3,30%] p=0,0975	0,49 [0,19; 1,24] p=0,1296
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,4640								
DPd	42/182 (23,1%)	NA [NA; NA]	73/182 (40,1%)	NA [33,97; NA]	0,45 [0,28; 0,71] p=0,0005	0,57 [0,42; 0,79] p=0,0007	-17,00% [-26,40%; -7,60%] p=0,0004	0,51 [0,35; 0,74] p=0,0005
PVd	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	10/26 (38,5%)	NA [1,68; NA]	0,29 [0,08; 1,10] p=0,0632	0,40 [0,14; 1,11] p=0,0795	-23,10% [-46,40%; 0,20%] p=0,0520	0,34 [0,11; 1,10] p=0,0722
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2332								
Nein	39/178 (21,9%)	NA [NA; NA]	75/177 (42,4%)	NA [23,20; NA]	0,38 [0,24; 0,61] p<0,0001	0,52 [0,37; 0,72] p<0,0001	-20,50% [-29,90%; -11,00%] p<0,0001	0,45 [0,30; 0,66] p<0,0001
Ja	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	8/31 (25,8%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,27; 2,81] p=0,8240	0,90 [0,37; 2,18] p=0,8228	-2,50% [-24,10%; 19,10%] p=0,8224	0,88 [0,32; 2,44] p=0,8106
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,1500								
Nein	40/164 (24,4%)	NA [NA; NA]	69/174 (39,7%)	NA [33,97; NA]	0,49 [0,31; 0,78] p=0,0027	0,61 [0,44; 0,85] p=0,0035	-15,30% [-25,10%; -5,50%] p=0,0023	0,55 [0,37; 0,81] p=0,0028
Ja	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	14/34 (41,2%)	NA [1,87; NA]	0,23 [0,07; 0,68] p=0,0061	0,33 [0,14; 0,77] p=0,0104	-27,50% [-46,90%; -8,10%] p=0,0054	0,28 [0,11; 0,72] p=0,0086

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6922								
Weiß	38/157 (24,2%)	NA [NA; NA]	66/157 (42,0%)	NA [23,20; NA]	0,44 [0,27; 0,71] p=0,0008	0,58 [0,41; 0,80] p=0,0011	-17,80% [-28,10%; -7,60%] p=0,0006	0,51 [0,34; 0,75] p=0,0008
Andere	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	17/51 (33,3%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,14; 0,96] p=0,0393	0,47 [0,22; 0,99] p=0,0475	-17,60% [-34,00%; -1,30%] p=0,0343	0,42 [0,18; 0,97] p=0,0414
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,6592								
Nein	36/160 (22,5%)	NA [NA; NA]	67/160 (41,9%)	NA [23,20; NA]	0,40 [0,25; 0,66] p=0,0002	0,54 [0,38; 0,76] p=0,0004	-19,40% [-29,40%; -9,40%] p=0,0001	0,47 [0,31; 0,70] p=0,0002
Ja	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	16/48 (33,3%)	NA [15,84; NA]	0,53 [0,21; 1,32] p=0,1704	0,63 [0,32; 1,24] p=0,1763	-12,50% [-30,10%; 5,10%] p=0,1640	0,57 [0,26; 1,27] p=0,1698
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9557								
Nein	37/158 (23,4%)	NA [NA; NA]	69/164 (42,1%)	NA [23,20; NA]	0,42 [0,26; 0,68] p=0,0004	0,56 [0,40; 0,78] p=0,0006	-18,70% [-28,70%; -8,60%] p=0,0003	0,49 [0,33; 0,72] p=0,0004
Ja	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	14/44 (31,8%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,18; 1,23] p=0,1219	0,57 [0,27; 1,18] p=0,1276	-13,80% [-31,20%; 3,60%] p=0,1196	0,51 [0,22; 1,18] p=0,1147
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,7399								
Nein	36/157 (22,9%)	NA [NA; NA]	66/156 (42,3%)	NA [23,20; NA]	0,41 [0,25; 0,66] p=0,0003	0,54 [0,39; 0,76] p=0,0004	-19,40% [-29,50%; -9,20%] p=0,0002	0,47 [0,31; 0,70] p=0,0003
Ja	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	17/52 (32,7%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,20; 1,24] p=0,1330	0,60 [0,30; 1,18] p=0,1400	-13,10% [-29,90%; 3,70%] p=0,1262	0,55 [0,25; 1,20] p=0,1345

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,4257								
2 oder 3	32/140 (22,9%)	NA [NA; NA]	53/140 (37,9%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,29; 0,82] p=0,0064	0,60 [0,42; 0,88] p=0,0077	-15,00% [-25,60%; -4,40%] p=0,0057	0,54 [0,35; 0,84] p=0,0059
1	14/68 (20,6%)	NA [NA; NA]	30/68 (44,1%)	NA [7,98; NA]	0,33 [0,15; 0,70] p=0,0035	0,47 [0,27; 0,80] p=0,0055	-23,50% [-38,70%; -8,30%] p=0,0024	0,39 [0,21; 0,74] p=0,0040
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,3268								
I	28/136 (20,6%)	NA [NA; NA]	57/131 (43,5%)	NA [15,84; NA]	0,34 [0,20; 0,58] p<0,0001	0,47 [0,32; 0,69] p=0,0001	-22,90% [-33,80%; -12,00%] p<0,0001	0,40 [0,25; 0,63] p<0,0001
II	16/60 (26,7%)	NA [NA; NA]	22/63 (34,9%)	NA [33,97; NA]	0,68 [0,31; 1,47] p=0,3240	0,76 [0,45; 1,31] p=0,3261	-8,30% [-24,50%; 8,00%] p=0,3192	0,71 [0,37; 1,36] p=0,3005
III	2/12 (16,7%)	NA [0,43; NA]	4/14 (28,6%)	NA [2,60; NA]	0,50 [0,07; 3,38] p=0,4812	0,58 [0,13; 2,65] p=0,4848	-11,90% [-43,60%; 19,80%] p=0,4616	0,61 [0,11; 3,32] p=0,5651
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4339								
≤30%	30/133 (22,6%)	NA [NA; NA]	45/119 (37,8%)	NA [33,97; NA]	0,48 [0,28; 0,83] p=0,0083	0,60 [0,40; 0,88] p=0,0094	-15,30% [-26,50%; -4,00%] p=0,0078	0,55 [0,34; 0,87] p=0,0108
≥60%	11/42 (26,2%)	NA [NA; NA]	17/42 (40,5%)	NA [5,88; NA]	0,52 [0,21; 1,31] p=0,1675	0,65 [0,35; 1,21] p=0,1731	-14,30% [-34,20%; 5,60%] p=0,1600	0,59 [0,28; 1,25] p=0,1699
>30% – <60%	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	19/44 (43,2%)	NA [1,87; NA]	0,25 [0,08; 0,78] p=0,0140	0,37 [0,16; 0,89] p=0,0267	-27,10% [-46,60%; -7,50%] p=0,0067	0,31 [0,12; 0,82] p=0,0191
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0646								
Europa	18/128 (14,1%)	NA [NA; NA]	49/128 (38,3%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,14; 0,49] p<0,0001	0,37 [0,23; 0,59] p<0,0001	-24,20% [-34,60%; -13,90%] p<0,0001	0,32 [0,19; 0,55] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Andere	17/48 (35,4%)	NA [5,52; NA]	18/48 (37,5%)	NA [10,51; NA]	0,91 [0,40; 2,10] p=0,8329	0,94 [0,56; 1,60] p=0,8321	-2,10% [-21,30%; 17,20%] p=0,8320	0,89 [0,46; 1,72] p=0,7243
Nordamerika	11/32 (34,4%)	NA [3,84; NA]	16/32 (50,0%)	23,85 [1,15; NA]	0,52 [0,19; 1,43] p=0,2093	0,69 [0,38; 1,24] p=0,2140	-15,60% [-39,50%; 8,30%] p=0,1999	0,58 [0,27; 1,24] p=0,1595
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2208								
Hochrisiko	22/123 (17,9%)	NA [NA; NA]	52/131 (39,7%)	NA [23,85; NA]	0,33 [0,18; 0,59] p=0,0001	0,45 [0,29; 0,69] p=0,0003	-21,80% [-32,60%; -11,00%] p<0,0001	0,39 [0,23; 0,64] p=0,0002
Standardrisiko	19/69 (27,5%)	NA [NA; NA]	28/69 (40,6%)	NA [16,59; NA]	0,56 [0,27; 1,14] p=0,1072	0,68 [0,42; 1,09] p=0,1115	-13,00% [-28,70%; 2,60%] p=0,1026	0,62 [0,35; 1,11] p=0,1098
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,4916								
Niedrig	26/126 (20,6%)	NA [NA; NA]	54/127 (42,5%)	NA [15,84; NA]	0,35 [0,20; 0,61] p=0,0002	0,48 [0,33; 0,72] p=0,0004	-21,90% [-33,00%; -10,80%] p=0,0001	0,41 [0,26; 0,66] p=0,0002
Intermediär	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	17/52 (32,7%)	NA [33,97; NA]	0,55 [0,23; 1,33] p=0,1868	0,65 [0,34; 1,24] p=0,1919	-11,50% [-28,40%; 5,40%] p=0,1810	0,59 [0,28; 1,27] p=0,1789
Hoch	9/30 (30,0%)	NA [3,84; NA]	12/29 (41,4%)	NA [2,60; NA]	0,61 [0,21; 1,78] p=0,3655	0,72 [0,36; 1,46] p=0,3661	-11,40% [-35,70%; 12,90%] p=0,3586	0,70 [0,29; 1,67] p=0,4209
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4644								
Männlich	27/116 (23,3%)	NA [NA; NA]	46/122 (37,7%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,28; 0,88] p=0,0160	0,62 [0,41; 0,92] p=0,0185	-14,40% [-26,00%; -2,90%] p=0,0142	0,55 [0,34; 0,88] p=0,0133
Weiblich	19/92 (20,7%)	NA [NA; NA]	37/86 (43,0%)	NA [10,51; NA]	0,34 [0,18; 0,67] p=0,0014	0,48 [0,30; 0,77] p=0,0021	-22,40% [-35,70%; -9,00%] p=0,0010	0,42 [0,24; 0,72] p=0,0019

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4441								
0	27/114 (23,7%)	NA [NA; NA]	46/118 (39,0%)	NA [33,97; NA]	0,49 [0,28; 0,86] p=0,0123	0,61 [0,41; 0,91] p=0,0145	-15,30% [-27,10%; -3,50%] p=0,0108	0,55 [0,34; 0,88] p=0,0124
≥1	19/94 (20,2%)	NA [NA; NA]	37/90 (41,1%)	NA [4,43; NA]	0,36 [0,19; 0,70] p=0,0021	0,49 [0,31; 0,79] p=0,0032	-20,90% [-33,90%; -7,90%] p=0,0016	0,42 [0,24; 0,73] p=0,0021
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p≤0,0001								
Ja	32/103 (31,1%)	NA [NA; NA]	27/93 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,60; 2,03] p=0,7570	1,07 [0,70; 1,64] p=0,7566	2,00% [-10,80%; 14,90%] p=0,7561	1,06 [0,64; 1,78] p=0,8142
Nein	14/105 (13,3%)	NA [NA; NA]	56/115 (48,7%)	23,85 [5,88; NA]	0,16 [0,08; 0,32] p<0,0001	0,27 [0,16; 0,46] p<0,0001	-35,40% [-46,60%; -24,10%] p<0,0001	0,21 [0,12; 0,38] p<0,0001
Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7702								
IgG	25/100 (25,0%)	NA [NA; NA]	41/97 (42,3%)	NA [10,91; NA]	0,46 [0,25; 0,83] p=0,0104	0,59 [0,39; 0,89] p=0,0124	-17,30% [-30,30%; -4,30%] p=0,0092	0,52 [0,32; 0,86] p=0,0101
Nicht-IgG	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	14/35 (40,0%)	NA [7,98; NA]	0,36 [0,12; 1,10] p=0,0707	0,48 [0,21; 1,10] p=0,0847	-20,60% [-42,00%; 0,70%] p=0,0583	0,44 [0,17; 1,14] p=0,0914
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	46/208 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,21; 0,66] p=0,0005	0,43 [0,27; 0,71] p=0,0008	-12,60% [-19,50%; -5,60%] p=0,0004	0,41 [0,24; 0,69] p=0,0008
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9876								
Ja	20/203 (9,9%)	NA [NA; NA]	45/202 (22,3%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,22; 0,67] p=0,0007	0,44 [0,27; 0,72] p=0,0011	-12,40% [-19,50%; -5,40%] p=0,0006	0,41 [0,24; 0,69] p=0,0008

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [1,35; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-46,50%; 13,20%] p=0,2733	NA [NA; NA] p=0,9984
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9856								
Nein	20/203 (9,9%)	NA [NA; NA]	43/198 (21,7%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,22; 0,70] p=0,0011	0,45 [0,28; 0,74] p=0,0017	-11,90% [-18,90%; -4,80%] p=0,0010	0,42 [0,25; 0,72] p=0,0015
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,99; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-30,00% [-58,40%; -1,60%] p=0,0384	NA [NA; NA] p=0,9973
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9823								
Nein	20/200 (10,0%)	NA [NA; NA]	43/198 (21,7%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,23; 0,71] p=0,0014	0,46 [0,28; 0,75] p=0,0020	-11,70% [-18,80%; -4,60%] p=0,0012	0,43 [0,25; 0,73] p=0,0018
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,99; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-30,00% [-58,40%; -1,60%] p=0,0384	NA [NA; NA] p=0,9972
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9807								
Normal	20/184 (10,9%)	NA [NA; NA]	35/168 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,26; 0,84] p=0,0102	0,52 [0,31; 0,87] p=0,0121	-10,00% [-17,60%; -2,40%] p=0,0103	0,49 [0,28; 0,85] p=0,0115
Beeinträchtigt	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	11/40 (27,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-27,50% [-41,30%; -13,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9920
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8391								
≥60 ml/min/1,73 m ²	17/181 (9,4%)	NA [NA; NA]	37/166 (22,3%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,20; 0,67] p=0,0009	0,42 [0,25; 0,72] p=0,0015	-12,90% [-20,50%; -5,30%] p=0,0009	0,39 [0,22; 0,70] p=0,0014
<60 ml/min/1,73 m ²	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,11; 1,87] p=0,2733	0,52 [0,15; 1,75] p=0,2889	-10,30% [-27,50%; 6,80%] p=0,2387	0,47 [0,13; 1,75] p=0,2619

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,8845								
DPd	17/182 (9,3%)	NA [NA; NA]	40/182 (22,0%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,20; 0,67] p=0,0009	0,42 [0,25; 0,72] p=0,0015	-12,60% [-20,00%; -5,30%] p=0,0008	0,39 [0,22; 0,69] p=0,0012
PVd	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	6/26 (23,1%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,10; 1,97] p=0,2761	0,50 [0,14; 1,79] p=0,2866	-11,50% [-31,90%; 8,80%] p=0,2658	0,47 [0,12; 1,86] p=0,2800
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5871								
Nein	18/178 (10,1%)	NA [NA; NA]	43/177 (24,3%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,19; 0,64] p=0,0004	0,42 [0,25; 0,69] p=0,0007	-14,20% [-21,90%; -6,50%] p=0,0003	0,38 [0,22; 0,67] p=0,0006
Ja	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,10; 4,30] p=0,6708	0,69 [0,12; 3,84] p=0,6706	-3,00% [-16,70%; 10,70%] p=0,6669	0,65 [0,11; 3,89] p=0,6340
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,5100								
Nein	16/164 (9,8%)	NA [NA; NA]	41/174 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,19; 0,65] p=0,0007	0,41 [0,24; 0,71] p=0,0013	-13,80% [-21,60%; -6,00%] p=0,0005	0,38 [0,21; 0,67] p=0,0009
Ja	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,14; 2,35] p=0,4444	0,62 [0,18; 2,13] p=0,4457	-5,60% [-20,20%; 9,00%] p=0,4517	0,61 [0,16; 2,29] p=0,4656
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5252								
Weiß	17/157 (10,8%)	NA [NA; NA]	36/157 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,22; 0,76] p=0,0043	0,47 [0,28; 0,80] p=0,0058	-12,10% [-20,30%; -3,90%] p=0,0037	0,43 [0,24; 0,77] p=0,0045
Andere	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,07; 0,99] p=0,0386	0,30 [0,09; 1,03] p=0,0551	-13,70% [-26,40%; -1,10%] p=0,0337	0,28 [0,08; 1,03] p=0,0551

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,6820								
Nein	16/160 (10,0%)	NA [NA; NA]	39/160 (24,4%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,18; 0,65] p=0,0007	0,41 [0,24; 0,70] p=0,0012	-14,40% [-22,50%; -6,30%] p=0,0005	0,38 [0,21; 0,69] p=0,0012
Ja	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,14; 1,95] p=0,3389	0,57 [0,18; 1,83] p=0,3450	-6,30% [-18,90%; 6,40%] p=0,3341	0,52 [0,15; 1,79] p=0,3015
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8546								
Nein	16/158 (10,1%)	NA [NA; NA]	39/164 (23,8%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,19; 0,68] p=0,0012	0,43 [0,25; 0,73] p=0,0019	-13,70% [-21,70%; -5,60%] p=0,0009	0,40 [0,22; 0,71] p=0,0018
Ja	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,13; 1,69] p=0,2364	0,50 [0,16; 1,60] p=0,2453	-7,90% [-21,10%; 5,30%] p=0,2390	0,46 [0,14; 1,58] p=0,2202
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,8163								
Nein	16/157 (10,2%)	NA [NA; NA]	38/156 (24,4%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,19; 0,66] p=0,0009	0,42 [0,24; 0,72] p=0,0016	-14,20% [-22,40%; -5,90%] p=0,0007	0,39 [0,22; 0,70] p=0,0016
Ja	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,13; 1,67] p=0,2352	0,51 [0,16; 1,59] p=0,2452	-7,50% [-19,80%; 4,70%] p=0,2284	0,47 [0,14; 1,56] p=0,2178
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,7277								
2 oder 3	13/140 (9,3%)	NA [NA; NA]	31/140 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,18; 0,72] p=0,0032	0,42 [0,23; 0,77] p=0,0048	-12,90% [-21,20%; -4,50%] p=0,0027	0,38 [0,20; 0,73] p=0,0035
1	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	15/68 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,15; 1,07] p=0,0634	0,47 [0,20; 1,07] p=0,0725	-11,80% [-24,00%; 0,50%] p=0,0591	0,45 [0,18; 1,10] p=0,0801

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,5483								
I	17/136 (12,5%)	NA [NA; NA]	31/131 (23,7%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,24; 0,88] p=0,0178	0,53 [0,31; 0,91] p=0,0207	-11,20% [-20,30%; -2,00%] p=0,0169	0,51 [0,28; 0,92] p=0,0247
II	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,84] p=0,0178	0,26 [0,08; 0,88] p=0,0309	-14,00% [-25,20%; -2,90%] p=0,0136	0,22 [0,06; 0,79] p=0,0199
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/14 (21,4%)	NA [31,74; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-21,40% [-42,90%; 0,10%] p=0,0507	NA [NA; NA] p=0,9972
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3865								
≤30%	16/133 (12,0%)	NA [NA; NA]	29/119 (24,4%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,22; 0,83] p=0,0108	0,49 [0,28; 0,86] p=0,0132	-12,30% [-21,80%; -2,80%] p=0,0108	0,47 [0,26; 0,87] p=0,0156
≥60%	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,13; 2,55] p=0,4599	0,60 [0,15; 2,35] p=0,4636	-4,80% [-17,30%; 7,80%] p=0,4558	0,57 [0,14; 2,40] p=0,4466
>30% – <60%	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	11/44 (25,0%)	NA [31,74; NA]	0,10 [0,01; 0,82] p=0,0119	0,13 [0,02; 0,95] p=0,0442	-21,80% [-36,00%; -7,50%] p=0,0027	0,10 [0,01; 0,80] p=0,0293
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4216								
Europa	10/128 (7,8%)	NA [NA; NA]	25/128 (19,5%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,16; 0,76] p=0,0065	0,40 [0,20; 0,80] p=0,0094	-11,70% [-20,00%; -3,40%] p=0,0056	0,38 [0,18; 0,78] p=0,0088
Nordamerika	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	10/32 (31,3%)	NA [20,14; NA]	0,62 [0,20; 1,89] p=0,3996	0,70 [0,30; 1,61] p=0,4010	-9,40% [-30,90%; 12,10%] p=0,3932	0,65 [0,25; 1,73] p=0,3923
Andere	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,86] p=0,0214	0,27 [0,08; 0,92] p=0,0357	-16,70% [-30,40%; -2,90%] p=0,0173	0,25 [0,07; 0,89] p=0,0320

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6102								
Hochrisiko	13/123 (10,6%)	NA [NA; NA]	26/131 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,23; 0,98] p=0,0408	0,53 [0,29; 0,99] p=0,0459	-9,30% [-18,00%; -0,60%] p=0,0372	0,49 [0,25; 0,95] p=0,0360
Standardrisiko	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,12; 0,83] p=0,0154	0,39 [0,17; 0,87] p=0,0218	-15,90% [-28,50%; -3,40%] p=0,0130	0,37 [0,15; 0,88] p=0,0253
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,9452								
Niedrig	14/126 (11,1%)	NA [NA; NA]	34/127 (26,8%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,17; 0,68] p=0,0015	0,41 [0,23; 0,73] p=0,0026	-15,70% [-25,10%; -6,20%] p=0,0012	0,39 [0,21; 0,72] p=0,0029
Intermediär	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,10; 1,61] p=0,1855	0,43 [0,12; 1,57] p=0,2003	-7,70% [-18,90%; 3,50%] p=0,1796	0,37 [0,10; 1,43] p=0,1476
Hoch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,12; 2,47] p=0,4206	0,58 [0,15; 2,21] p=0,4246	-7,20% [-24,70%; 10,20%] p=0,4158	0,55 [0,13; 2,29] p=0,4066
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5781								
Männlich	12/116 (10,3%)	NA [NA; NA]	25/122 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,21; 0,94] p=0,0312	0,51 [0,27; 0,96] p=0,0362	-10,10% [-19,20%; -1,10%] p=0,0281	0,46 [0,23; 0,91] p=0,0261
Weiblich	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	21/86 (24,4%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,12; 0,71] p=0,0046	0,36 [0,17; 0,76] p=0,0077	-15,70% [-26,50%; -5,00%] p=0,0042	0,34 [0,15; 0,76] p=0,0092
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2117								
≥1	11/94 (11,7%)	NA [NA; NA]	18/90 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,23; 1,20] p=0,1236	0,58 [0,29; 1,17] p=0,1291	-8,30% [-18,80%; 2,20%] p=0,1219	0,56 [0,27; 1,19] p=0,1328
0	9/114 (7,9%)	NA [NA; NA]	28/118 (23,7%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,12; 0,61] p=0,0010	0,33 [0,16; 0,67] p=0,0022	-15,80% [-25,00%; -6,70%] p=0,0007	0,30 [0,14; 0,63] p=0,0016

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,2570								
Ja	12/103 (11,7%)	NA [NA; NA]	19/93 (20,4%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,23; 1,13] p=0,0934	0,57 [0,29; 1,11] p=0,0984	-8,80% [-19,10%; 1,50%] p=0,0939	0,52 [0,25; 1,07] p=0,0740
Nein	8/105 (7,6%)	NA [NA; NA]	27/115 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,12; 0,62] p=0,0014	0,33 [0,15; 0,68] p=0,0030	-15,90% [-25,10%; -6,60%] p=0,0008	0,30 [0,14; 0,66] p=0,0027
Augenerkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6046								
IgG	8/100 (8,0%)	NA [NA; NA]	25/97 (25,8%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,11; 0,59] p=0,0009	0,31 [0,15; 0,65] p=0,0021	-17,80% [-28,00%; -7,60%] p=0,0006	0,28 [0,13; 0,62] p=0,0018
Nicht-IgG	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	7/35 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,13 [0,01; 1,15] p=0,0386	0,16 [0,02; 1,24] p=0,0794	-16,80% [-31,40%; -2,10%] p=0,0247	0,15 [0,02; 1,24] p=0,0787
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	26/208 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,21; 0,87] p=0,0170	0,46 [0,24; 0,89] p=0,0207	-6,80% [-12,30%; -1,30%] p=0,0160	0,42 [0,21; 0,83] p=0,0129
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9995								
Ja	12/203 (5,9%)	NA [NA; NA]	26/202 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,21; 0,87] p=0,0164	0,46 [0,24; 0,89] p=0,0200	-7,00% [-12,60%; -1,30%] p=0,0156	0,41 [0,21; 0,82] p=0,0119
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9876								
Nein	12/203 (5,9%)	NA [NA; NA]	23/198 (11,6%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,23; 0,99] p=0,0433	0,51 [0,26; 0,99] p=0,0481	-5,70% [-11,20%; -0,20%] p=0,0427	0,47 [0,23; 0,94] p=0,0323

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,66; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-30,00% [-58,40%; -1,60%] p=0,0384	NA [NA; NA] p=0,9973
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9871								
Nein	12/200 (6,0%)	NA [NA; NA]	23/198 (11,6%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,23; 1,00] p=0,0482	0,52 [0,26; 1,01] p=0,0532	-5,60% [-11,20%; -0,10%] p=0,0471	0,47 [0,23; 0,95] p=0,0353
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,66; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-30,00% [-58,40%; -1,60%] p=0,0384	NA [NA; NA] p=0,9972
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7453								
Normal	11/184 (6,0%)	NA [NA; NA]	21/168 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,21; 0,95] p=0,0338	0,48 [0,24; 0,96] p=0,0386	-6,50% [-12,60%; -0,50%] p=0,0350	0,44 [0,21; 0,92] p=0,0283
Beeinträchtigt	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,03; 2,78] p=0,2719	0,33 [0,04; 2,69] p=0,3021	-8,30% [-21,30%; 4,70%] p=0,2089	0,28 [0,03; 2,42] p=0,2488
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9502								
≥60 ml/min/1,73 m ²	11/181 (6,1%)	NA [NA; NA]	23/166 (13,9%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,19; 0,85] p=0,0151	0,44 [0,22; 0,87] p=0,0187	-7,80% [-14,10%; -1,50%] p=0,0156	0,41 [0,20; 0,84] p=0,0153
<60 ml/min/1,73 m ²	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,05; 5,07] p=0,5537	0,52 [0,06; 4,73] p=0,5604	-3,40% [-14,00%; 7,10%] p=0,5231	0,40 [0,04; 3,85] p=0,4276
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9855								
DPd	11/182 (6,0%)	NA [NA; NA]	26/182 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,18; 0,81] p=0,0094	0,42 [0,22; 0,83] p=0,0124	-8,20% [-14,40%; -2,10%] p=0,0086	0,38 [0,19; 0,76] p=0,0067

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
PVd	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-3,50%; 11,20%] p=0,3078	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9996								
Nein	12/178 (6,7%)	NA [NA; NA]	26/177 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,20; 0,86] p=0,0156	0,46 [0,24; 0,88] p=0,0191	-7,90% [-14,30%; -1,60%] p=0,0147	0,41 [0,21; 0,82] p=0,0117
Ja	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,5861								
Nein	11/164 (6,7%)	NA [NA; NA]	23/174 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,22; 1,00] p=0,0470	0,51 [0,26; 1,01] p=0,0526	-6,50% [-12,80%; -0,20%] p=0,0436	0,46 [0,23; 0,95] p=0,0357
Ja	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,02; 2,42] p=0,1963	0,26 [0,03; 2,37] p=0,2308	-6,60% [-17,10%; 4,00%] p=0,2215	0,19 [0,02; 1,83] p=0,1499
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0420								
Weiß	8/157 (5,1%)	NA [NA; NA]	24/157 (15,3%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,13; 0,69] p=0,0029	0,33 [0,15; 0,72] p=0,0051	-10,20% [-16,80%; -3,60%] p=0,0025	0,29 [0,13; 0,65] p=0,0027
Andere	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,36; 11,93] p=0,4023	2,00 [0,38; 10,44] p=0,4110	3,90% [-5,20%; 13,00%] p=0,3983	1,98 [0,36; 10,84] p=0,4302
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9706								
Nein	11/160 (6,9%)	NA [NA; NA]	24/160 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,20; 0,89] p=0,0201	0,46 [0,23; 0,90] p=0,0244	-8,10% [-14,90%; -1,30%] p=0,0189	0,42 [0,20; 0,85] p=0,0167

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Ja	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,04; 5,58] p=0,5595	0,50 [0,05; 5,33] p=0,5660	-2,10% [-9,00%; 4,90%] p=0,5568	0,50 [0,04; 5,51] p=0,5715
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6265								
Nein	11/158 (7,0%)	NA [NA; NA]	25/164 (15,2%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,20; 0,88] p=0,0186	0,46 [0,23; 0,90] p=0,0228	-8,30% [-15,10%; -1,50%] p=0,0167	0,41 [0,20; 0,83] p=0,0133
Ja	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,05; 14,46] p=0,9275	0,88 [0,06; 13,66] p=0,9272	-0,30% [-6,10%; 5,60%] p=0,9274	0,89 [0,06; 14,17] p=0,9321
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9275								
Nein	11/157 (7,0%)	NA [NA; NA]	24/156 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,20; 0,88] p=0,0189	0,46 [0,23; 0,90] p=0,0231	-8,40% [-15,30%; -1,50%] p=0,0178	0,41 [0,20; 0,84] p=0,0148
Ja	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,69] p=0,5713	0,51 [0,05; 5,45] p=0,5773	-1,90% [-8,40%; 4,60%] p=0,5676	0,52 [0,05; 5,71] p=0,5908
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,2815								
1	6/68 (8,8%)	NA [NA; NA]	9/68 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,21; 1,89] p=0,4133	0,67 [0,25; 1,77] p=0,4159	-4,40% [-14,90%; 6,10%] p=0,4104	0,64 [0,23; 1,81] p=0,4036
2 oder 3	6/140 (4,3%)	NA [NA; NA]	17/140 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,12; 0,85] p=0,0169	0,35 [0,14; 0,87] p=0,0234	-7,90% [-14,20%; -1,50%] p=0,0156	0,32 [0,13; 0,81] p=0,0159
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9853								
I	8/136 (5,9%)	NA [NA; NA]	17/131 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,17; 1,01] p=0,0471	0,45 [0,20; 1,01] p=0,0541	-7,10% [-14,10%; -0,10%] p=0,0464	0,43 [0,18; 1,00] p=0,0489

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,12; 2,10] p=0,3375	0,53 [0,14; 2,00] p=0,3460	-4,50% [-13,60%; 4,60%] p=0,3303	0,44 [0,11; 1,76] p=0,2429
III	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	3/14 (21,4%)	NA [8,18; NA]	0,33 [0,03; 3,72] p=0,3656	0,39 [0,05; 3,27] p=0,3843	-13,10% [-39,70%; 13,50%] p=0,3342	0,36 [0,04; 3,48] p=0,3791
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,4607								
≤30%	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	18/119 (15,1%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,13; 0,78] p=0,0091	0,35 [0,15; 0,80] p=0,0135	-9,90% [-17,30%; -2,40%] p=0,0097	0,33 [0,14; 0,79] p=0,0126
≥60%	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,23; 4,29] p=1,0000	1,00 [0,27; 3,74] p=1,0000	0,00% [-12,60%; 12,60%] p=1,0000	0,92 [0,23; 3,67] p=0,9000
>30% – <60%	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,04; 3,14] p=0,3192	0,35 [0,04; 3,02] p=0,3432	-5,90% [-16,40%; 4,70%] p=0,2749	0,26 [0,03; 2,36] p=0,2331
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6721								
Europa	7/128 (5,5%)	NA [NA; NA]	12/128 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,21; 1,47] p=0,2341	0,58 [0,24; 1,43] p=0,2401	-3,90% [-10,30%; 2,50%] p=0,2319	0,56 [0,22; 1,42] p=0,2198
Andere	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,08; 1,34] p=0,1110	0,38 [0,11; 1,33] p=0,1286	-10,40% [-23,00%; 2,20%] p=0,1044	0,33 [0,09; 1,23] p=0,0978
Nordamerika	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,05; 1,56] p=0,1336	0,33 [0,07; 1,53] p=0,1575	-12,50% [-28,40%; 3,40%] p=0,1237	0,27 [0,05; 1,34] p=0,1086

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1776								
Hochrisiko	9/123 (7,3%)	NA [NA; NA]	14/131 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,28; 1,58] p=0,3506	0,69 [0,31; 1,52] p=0,3536	-3,40% [-10,40%; 3,60%] p=0,3462	0,61 [0,27; 1,42] p=0,2542
Standardrisiko	3/69 (4,3%)	NA [NA; NA]	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,80] p=0,0142	0,25 [0,07; 0,85] p=0,0260	-13,00% [-23,20%; -2,90%] p=0,0118	0,23 [0,07; 0,82] p=0,0237
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,7690								
Niedrig	5/126 (4,0%)	NA [NA; NA]	18/127 (14,2%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,09; 0,70] p=0,0048	0,28 [0,11; 0,73] p=0,0093	-10,20% [-17,20%; -3,20%] p=0,0040	0,26 [0,10; 0,70] p=0,0079
Intermediär	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,13; 1,63] p=0,2218	0,50 [0,16; 1,56] p=0,2321	-7,70% [-19,90%; 4,50%] p=0,2162	0,44 [0,13; 1,47] p=0,1820
Hoch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-0,70%; 20,70%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2493								
Männlich	7/116 (6,0%)	NA [NA; NA]	20/122 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,13; 0,81] p=0,0120	0,37 [0,16; 0,84] p=0,0172	-10,40% [-18,20%; -2,50%] p=0,0099	0,31 [0,13; 0,74] p=0,0082
Weiblich	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	6/86 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,23; 2,61] p=0,6703	0,78 [0,25; 2,46] p=0,6703	-1,50% [-8,60%; 5,60%] p=0,6705	0,76 [0,23; 2,50] p=0,6564
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6808								
0	7/114 (6,1%)	NA [NA; NA]	17/118 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,15; 0,98] p=0,0392	0,43 [0,18; 0,99] p=0,0471	-8,30% [-16,00%; -0,50%] p=0,0358	0,37 [0,15; 0,90] p=0,0288

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Studienteilnehmer mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥1	5/94 (5,3%)	NA [NA; NA]	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,16; 1,57] p=0,2325	0,53 [0,18; 1,53] p=0,2406	-4,70% [-12,40%; 3,00%] p=0,2323	0,50 [0,17; 1,50] p=0,2159
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,3544								
Nein	8/105 (7,6%)	NA [NA; NA]	15/115 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,22; 1,36] p=0,1900	0,58 [0,26; 1,32] p=0,1967	-5,40% [-13,40%; 2,60%] p=0,1826	0,56 [0,24; 1,32] p=0,1826
Ja	4/103 (3,9%)	NA [NA; NA]	11/93 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,09; 0,98] p=0,0372	0,33 [0,11; 1,00] p=0,0491	-7,90% [-15,50%; -0,40%] p=0,0392	0,27 [0,09; 0,86] p=0,0265
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1904								
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	7/35 (20,0%)	NA [28,29; NA]	0,59 [0,16; 2,26] p=0,4435	0,65 [0,21; 2,00] p=0,4469	-7,10% [-24,80%; 10,60%] p=0,4331	0,64 [0,19; 2,18] p=0,4736
IgG	3/100 (3,0%)	NA [NA; NA]	13/97 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,06; 0,72] p=0,0077	0,22 [0,07; 0,76] p=0,0165	-10,40% [-18,00%; -2,80%] p=0,0070	0,21 [0,06; 0,73] p=0,0144

Tabelle 4-241 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 - SOC*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	27/208 (13,0%)	NA [NA; NA]	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,12; 4,41] p=0,0198	2,09 [1,10; 3,98] p=0,0242	6,80% [1,10%; 12,50%] p=0,0193	2,21 [1,14; 4,30] p=0,0188

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9885								
Ja	27/203 (13,3%)	NA [NA; NA]	12/202 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,43 [1,19; 4,94] p=0,0122	2,24 [1,17; 4,29] p=0,0153	7,40% [1,70%; 13,10%] p=0,0113	2,34 [1,19; 4,62] p=0,0142
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [0,30; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-46,50%; 13,20%] p=0,2733	NA [NA; NA] p=0,9984
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9997								
Nein	27/203 (13,3%)	NA [NA; NA]	13/198 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,18 [1,09; 4,37] p=0,0246	2,03 [1,08; 3,81] p=0,0286	6,70% [0,90%; 12,50%] p=0,0230	2,11 [1,09; 4,09] p=0,0271
Ja	0/5 (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
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9996								
Nein	27/200 (13,5%)	NA [NA; NA]	13/198 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,11; 4,44] p=0,0216	2,06 [1,09; 3,87] p=0,0253	6,90% [1,10%; 12,80%] p=0,0204	2,14 [1,11; 4,15] p=0,0240
Ja	0/8 (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
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9500								
Normal	23/184 (12,5%)	NA [NA; NA]	10/168 (6,0%)	NA [NA; NA]	2,26 [1,04; 4,89] p=0,0355	2,10 [1,03; 4,28] p=0,0412	6,50% [0,60%; 12,50%] p=0,0316	2,18 [1,04; 4,59] p=0,0392
Beeinträchtigt	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,47 [0,50; 12,13] p=0,2591	2,22 [0,54; 9,09] p=0,2666	9,20% [-7,80%; 26,20%] p=0,2905	2,27 [0,51; 10,17] p=0,2819

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7817								
≥60 ml/min/1,73 m ²	25/181 (13,8%)	NA [NA; NA]	11/166 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,26 [1,07; 4,75] p=0,0286	2,08 [1,06; 4,10] p=0,0335	7,20% [0,90%; 13,50%] p=0,0252	2,17 [1,07; 4,41] p=0,0324
<60 ml/min/1,73 m ²	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,21; 12,09] p=0,6487	1,56 [0,23; 10,39] p=0,6484	2,60% [-9,10%; 14,40%] p=0,6602	1,58 [0,22; 11,26] p=0,6450
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9966								
DPd	23/182 (12,6%)	NA [NA; NA]	11/182 (6,0%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,06; 4,76] p=0,0309	2,09 [1,05; 4,16] p=0,0357	6,60% [0,70%; 12,50%] p=0,0296	2,17 [1,05; 4,44] p=0,0351
PVd	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,36; 13,11] p=0,3899	2,00 [0,40; 9,98] p=0,3982	7,70% [-9,50%; 24,90%] p=0,3819	1,98 [0,36; 10,80] p=0,4316
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7446								
Nein	22/178 (12,4%)	NA [NA; NA]	11/177 (6,2%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,00; 4,53] p=0,0465	1,99 [0,99; 3,98] p=0,0519	6,10% [0,10%; 12,10%] p=0,0448	2,06 [1,00; 4,25] p=0,0502
Ja	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	2,90 [0,52; 16,27] p=0,2146	2,58 [0,54; 12,31] p=0,2334	10,20% [-5,70%; 26,10%] p=0,2078	2,60 [0,50; 13,39] p=0,2544
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,3851								
Nein	18/164 (11,0%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,83; 4,00] p=0,1274	1,74 [0,85; 3,56] p=0,1327	4,70% [-1,30%; 10,70%] p=0,1282	1,78 [0,84; 3,77] p=0,1323
Ja	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	4,11 [0,83; 20,49] p=0,0685	3,48 [0,80; 15,05] p=0,0955	14,60% [0,30%; 28,90%] p=0,0459	3,86 [0,83; 17,88] p=0,0841

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7879								
Weiß	22/157 (14,0%)	NA [NA; NA]	11/157 (7,0%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,01; 4,63] p=0,0433	2,00 [1,00; 3,98] p=0,0487	7,00% [0,30%; 13,70%] p=0,0416	2,07 [1,00; 4,27] p=0,0490
Andere	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,66 [0,49; 14,41] p=0,2423	2,50 [0,51; 12,30] p=0,2596	5,90% [-3,90%; 15,60%] p=0,2368	2,64 [0,51; 13,59] p=0,2467
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9648								
Nein	21/160 (13,1%)	NA [NA; NA]	10/160 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,27 [1,03; 4,98] p=0,0379	2,10 [1,02; 4,32] p=0,0435	6,90% [0,40%; 13,30%] p=0,0363	2,18 [1,02; 4,63] p=0,0428
Ja	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,50; 9,12] p=0,2960	2,00 [0,53; 7,54] p=0,3059	6,30% [-5,30%; 17,80%] p=0,2907	2,06 [0,52; 8,23] p=0,3074
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7388								
Nein	21/158 (13,3%)	NA [NA; NA]	11/164 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,99; 4,58] p=0,0487	1,98 [0,99; 3,97] p=0,0541	6,60% [0,10%; 13,10%] p=0,0482	2,06 [0,99; 4,27] p=0,0527
Ja	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,86 [0,55; 14,99] p=0,1986	2,64 [0,56; 12,42] p=0,2191	7,50% [-3,50%; 18,40%] p=0,1805	2,65 [0,54; 13,14] p=0,2323
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9962								
Nein	21/157 (13,4%)	NA [NA; NA]	10/156 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,02; 4,96] p=0,0395	2,09 [1,02; 4,29] p=0,0452	7,00% [0,40%; 13,50%] p=0,0376	2,16 [1,02; 4,59] p=0,0451
Ja	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,51; 9,23] p=0,2837	2,04 [0,54; 7,72] p=0,2940	6,00% [-4,90%; 16,90%] p=0,2801	2,10 [0,53; 8,41] p=0,2935

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,1467								
2 oder 3	22/140 (15,7%)	NA [NA; NA]	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	3,08 [1,32; 7,17] p=0,0069	2,75 [1,27; 5,97] p=0,0105	10,00% [2,80%; 17,20%] p=0,0061	2,94 [1,31; 6,59] p=0,0091
1	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,28; 3,63] p=1,0000	1,00 [0,30; 3,30] p=1,0000	0,00% [-8,80%; 8,80%] p=1,0000	0,97 [0,28; 3,35] p=0,9614
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,3049								
I	16/136 (11,8%)	NA [NA; NA]	10/131 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,70; 3,70] p=0,2559	1,54 [0,73; 3,27] p=0,2601	4,10% [-2,90%; 11,20%] p=0,2522	1,58 [0,72; 3,48] p=0,2571
II	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	9,54 [1,16; 78,78] p=0,0128	8,40 [1,08; 65,16] p=0,0417	11,70% [2,60%; 20,90%] p=0,0118	9,09 [1,14; 72,67] p=0,0375
III	3/12 (25,0%)	NA [0,72; NA]	2/14 (14,3%)	NA [28,88; NA]	2,00 [0,27; 14,59] p=0,4980	1,75 [0,35; 8,79] p=0,4969	10,70% [-19,90%; 41,30%] p=0,4925	1,78 [0,30; 10,64] p=0,5289
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,2027								
≤30%	14/133 (10,5%)	NA [NA; NA]	8/119 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,66; 4,04] p=0,2865	1,57 [0,68; 3,60] p=0,2912	3,80% [-3,10%; 10,70%] p=0,2791	1,62 [0,68; 3,86] p=0,2771
≥60%	11/42 (26,2%)	NA [NA; NA]	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	7,10 [1,47; 34,38] p=0,0070	5,50 [1,30; 23,32] p=0,0207	21,40% [6,70%; 36,20%] p=0,0045	6,15 [1,36; 27,75] p=0,0182
>30% – <60%	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,15; 6,00] p=0,9504	0,95 [0,17; 5,33] p=0,9501	-0,40% [-11,80%; 11,00%] p=0,9498	0,87 [0,14; 5,23] p=0,8791

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3613								
Europa	16/128 (12,5%)	NA [NA; NA]	7/128 (5,5%)	NA [NA; NA]	2,47 [0,98; 6,22] p=0,0496	2,29 [0,97; 5,37] p=0,0577	7,00% [0,10%; 14,00%] p=0,0475	2,39 [0,98; 5,80] p=0,0550
Andere	9/48 (18,8%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,46 [0,88; 13,69] p=0,0655	3,00 [0,86; 10,41] p=0,0834	12,50% [-0,50%; 25,50%] p=0,0593	3,19 [0,86; 11,80] p=0,0815
Nordamerika	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,10; 4,14] p=0,6440	0,67 [0,12; 3,73] p=0,6442	-3,10% [-16,30%; 10,00%] p=0,6408	0,68 [0,11; 4,04] p=0,6671
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2586								
Hochrisiko	17/123 (13,8%)	NA [NA; NA]	6/131 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,34 [1,27; 8,78] p=0,0105	3,02 [1,23; 7,40] p=0,0159	9,20% [2,20%; 16,30%] p=0,0104	3,14 [1,24; 7,97] p=0,0159
Standardrisiko	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,45; 4,20] p=0,5742	1,33 [0,49; 3,64] p=0,5746	2,90% [-7,20%; 13,00%] p=0,5724	1,38 [0,48; 3,97] p=0,5541
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,2407								
Niedrig	12/126 (9,5%)	NA [NA; NA]	8/127 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,62; 3,97] p=0,3428	1,51 [0,64; 3,57] p=0,3461	3,20% [-3,40%; 9,90%] p=0,3414	1,54 [0,63; 3,77] p=0,3420
Hoch	9/30 (30,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	12,00 [1,41; 102,20] p=0,0071	8,70 [1,18; 64,41] p=0,0342	26,60% [8,90%; 44,20%] p=0,0033	9,76 [1,24; 77,05] p=0,0307
Intermediär	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,41; 5,91] p=0,5079	1,50 [0,45; 5,01] p=0,5097	3,80% [-7,50%; 15,20%] p=0,5050	1,54 [0,43; 5,45] p=0,5059
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7851								
Männlich	15/116 (12,9%)	NA [NA; NA]	7/122 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,96; 6,22] p=0,0560	2,25 [0,95; 5,33] p=0,0642	7,20% [-0,20%; 14,60%] p=0,0557	2,34 [0,95; 5,73] p=0,0638

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Weiblich	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	6/86 (7,0%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,72; 5,59] p=0,1810	1,87 [0,73; 4,76] p=0,1896	6,10% [-2,70%; 14,80%] p=0,1736	1,94 [0,73; 5,18] p=0,1837
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9773								
≥1	17/94 (18,1%)	NA [NA; NA]	8/90 (8,9%)	NA [NA; NA]	2,26 [0,92; 5,54] p=0,0695	2,04 [0,92; 4,48] p=0,0777	9,20% [-0,60%; 18,90%] p=0,0646	2,15 [0,93; 4,98] p=0,0746
0	10/114 (8,8%)	NA [NA; NA]	5/118 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,72; 6,57] p=0,1612	2,07 [0,73; 5,87] p=0,1712	4,50% [-1,80%; 10,90%] p=0,1608	2,13 [0,73; 6,22] p=0,1687
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,7397								
Ja	17/103 (16,5%)	NA [NA; NA]	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,96; 6,15] p=0,0562	2,19 [0,95; 5,05] p=0,0651	9,00% [0,00%; 17,90%] p=0,0493	2,32 [0,96; 5,60] p=0,0611
Nein	10/105 (9,5%)	NA [NA; NA]	6/115 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,67; 5,46] p=0,2203	1,82 [0,69; 4,85] p=0,2273	4,30% [-2,60%; 11,20%] p=0,2233	1,86 [0,68; 5,11] p=0,2307
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9886								
IgG	13/100 (13,0%)	NA [NA; NA]	7/97 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,73; 5,04] p=0,1801	1,80 [0,75; 4,32] p=0,1875	5,80% [-2,60%; 14,10%] p=0,1753	1,90 [0,76; 4,75] p=0,1726
Nicht-IgG	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	0/35 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,10% [3,20%; 29,10%] p=0,0146	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	11,30 [2,58; 49,39] p<0,0001	10,17 [2,41; 42,82] p=0,0016	8,80% [4,50%; 13,00%] p<0,0001	10,44 [2,44; 44,70] p=0,0016

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9904								
Ja	19/203 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/202 (1,0%)	NA [NA; NA]	10,33 [2,37; 44,94] p=0,0001	9,45 [2,23; 40,06] p=0,0023	8,40% [4,10%; 12,60%] p=0,0001	10,09 [2,35; 43,32] p=0,0019
Nein	1/5 (20,0%)	NA [5,58; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9912								
Nein	19/203 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/198 (1,0%)	NA [NA; NA]	10,12 [2,33; 44,05] p=0,0002	9,27 [2,19; 39,26] p=0,0025	8,30% [4,10%; 12,60%] p=0,0001	9,94 [2,31; 42,66] p=0,0020
Ja	1/5 (20,0%)	NA [7,72; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9927								
Nein	18/200 (9,0%)	NA [NA; NA]	2/198 (1,0%)	NA [NA; NA]	9,69 [2,22; 42,35] p=0,0003	8,91 [2,10; 37,89] p=0,0031	8,00% [3,80%; 12,20%] p=0,0002	9,53 [2,21; 41,09] p=0,0025
Ja	2/8 (25,0%)	NA [5,58; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7997								
Normal	15/184 (8,2%)	NA [NA; NA]	1/168 (0,6%)	NA [NA; NA]	14,82 [1,94; 113,48] p=0,0007	13,70 [1,83; 102,56] p=0,0108	7,60% [3,40%; 11,70%] p=0,0003	14,47 [1,91; 109,51] p=0,0097
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]	10,26 [1,12; 94,11] p=0,0157	8,33 [1,03; 67,14] p=0,0464	18,30% [1,40%; 35,30%] p=0,0340	10,13 [1,18; 86,77] p=0,0346

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9888								
≥60 ml/min/1,73 m ²	19/181 (10,5%)	NA [NA; NA]	0/166 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50% [6,00%; 15,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<60 ml/min/1,73 m ²	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,07; 8,92] p=0,8346	0,78 [0,07; 8,17] p=0,8341	-1,10% [-10,70%; 8,50%] p=0,8290	0,69 [0,06; 7,61] p=0,7592
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9910								
DPd	18/182 (9,9%)	NA [NA; NA]	2/182 (1,1%)	NA [NA; NA]	9,88 [2,26; 43,23] p=0,0002	9,00 [2,12; 38,23] p=0,0029	8,80% [4,20%; 13,40%] p=0,0002	9,60 [2,23; 41,38] p=0,0024
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9900								
Nein	16/178 (9,0%)	NA [NA; NA]	2/177 (1,1%)	NA [NA; NA]	8,64 [1,96; 38,17] p=0,0008	7,96 [1,86; 34,09] p=0,0052	7,90% [3,40%; 12,30%] p=0,0006	8,43 [1,94; 36,68] p=0,0045
Ja	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [1,20%; 25,50%] p=0,0317	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,5026								
Nein	14/164 (8,5%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	16,15 [2,10; 124,24] p=0,0004	14,85 [1,98; 111,69] p=0,0088	8,00% [3,50%; 12,40%] p=0,0004	15,54 [2,04; 118,18] p=0,0080
Ja	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	5,21 [0,60; 45,53] p=0,1035	4,64 [0,59; 36,71] p=0,1462	10,70% [-0,90%; 22,30%] p=0,0713	5,30 [0,64; 44,04] p=0,1227

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9913								
Weiß	15/157 (9,6%)	NA [NA; NA]	2/157 (1,3%)	NA [NA; NA]	8,19 [1,84; 36,43] p=0,0012	7,50 [1,74; 32,25] p=0,0068	8,30% [3,40%; 13,20%] p=0,0010	7,93 [1,81; 34,70] p=0,0059
Andere	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,80% [1,60%; 18,00%] p=0,0185	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9917								
Nein	15/160 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/160 (1,3%)	NA [NA; NA]	8,17 [1,84; 36,35] p=0,0012	7,50 [1,74; 32,26] p=0,0068	8,10% [3,30%; 13,00%] p=0,0010	8,07 [1,84; 35,28] p=0,0055
Ja	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40% [1,80%; 19,10%] p=0,0182	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9921								
Nein	15/158 (9,5%)	NA [NA; NA]	2/164 (1,2%)	NA [NA; NA]	8,50 [1,91; 37,79] p=0,0009	7,79 [1,81; 33,49] p=0,0058	8,30% [3,40%; 13,10%] p=0,0009	8,33 [1,90; 36,42] p=0,0049
Ja	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [1,70%; 18,30%] p=0,0184	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9914								
Nein	14/157 (8,9%)	NA [NA; NA]	2/156 (1,3%)	NA [NA; NA]	7,54 [1,68; 33,75] p=0,0022	6,96 [1,61; 30,10] p=0,0095	7,60% [2,80%; 12,40%] p=0,0018	7,41 [1,68; 32,61] p=0,0081
Ja	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [2,90%; 20,60%] p=0,0091	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9905								
2 oder 3	13/140 (9,3%)	NA [NA; NA]	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,30% [4,50%; 14,10%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
1	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/68 (2,9%)	NA [NA; NA]	3,79 [0,76; 18,94] p=0,0857	3,50 [0,75; 16,25] p=0,1097	7,40% [-0,90%; 15,60%] p=0,0812	3,86 [0,80; 18,60] p=0,0921
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,7394								
I	14/136 (10,3%)	NA [NA; NA]	1/131 (0,8%)	NA [NA; NA]	14,92 [1,93; 115,16] p=0,0007	13,49 [1,80; 101,10] p=0,0114	9,50% [4,20%; 14,90%] p=0,0004	14,44 [1,90; 109,77] p=0,0099
II	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,43 [0,48; 40,81] p=0,1556	4,20 [0,48; 36,51] p=0,1934	5,10% [-1,90%; 12,10%] p=0,1565	4,15 [0,46; 37,14] p=0,2036
III	2/12 (16,7%)	NA [5,58; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,9999								
≤30%	16/133 (12,0%)	NA [NA; NA]	2/119 (1,7%)	NA [NA; NA]	8,00 [1,80; 35,57] p=0,0015	7,16 [1,68; 30,48] p=0,0078	10,30% [4,40%; 16,30%] p=0,0007	7,88 [1,81; 34,29] p=0,0059
≥60%	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/42 (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
>30% – <60%	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/44 (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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9999								
Europa	13/128 (10,2%)	NA [NA; NA]	2/128 (1,6%)	NA [NA; NA]	7,12 [1,57; 32,24] p=0,0035	6,50 [1,50; 28,23] p=0,0125	8,60% [2,90%; 14,30%] p=0,0029	7,04 [1,59; 31,18] p=0,0102
Andere	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [3,10%; 21,90%] p=0,0088	NA [NA; NA] NA
Nordamerika	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,10% [-2,90%; 9,20%] p=0,3096	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9897								
Hochrisiko	12/123 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/131 (1,5%)	NA [NA; NA]	6,97 [1,53; 31,83] p=0,0042	6,39 [1,46; 27,98] p=0,0138	8,20% [2,60%; 13,90%] p=0,0043	6,67 [1,49; 29,77] p=0,0130
Standardrisiko	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	0/69 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,60% [4,00%; 19,10%] p=0,0026	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,9999								
Niedrig	14/126 (11,1%)	NA [NA; NA]	2/127 (1,6%)	NA [NA; NA]	7,81 [1,74; 35,13] p=0,0019	7,06 [1,64; 30,41] p=0,0088	9,50% [3,60%; 15,40%] p=0,0015	7,66 [1,74; 33,69] p=0,0071
Intermediär	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [0,40%; 14,90%] p=0,0374	NA [NA; NA] NA
Hoch	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-2,30%; 15,60%] p=0,1432	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4248								
Männlich	15/116 (12,9%)	NA [NA; NA]	1/122 (0,8%)	NA [NA; NA]	17,97 [2,33; 138,40] p=0,0002	15,78 [2,12; 117,53] p=0,0071	12,10% [5,80%; 18,40%] p=0,0002	16,88 [2,23; 127,73] p=0,0062

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Weiblich	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	1/86 (1,2%)	NA [NA; NA]	4,88 [0,56; 42,69] p=0,1156	4,67 [0,56; 39,20] p=0,1553	4,30% [-0,90%; 9,40%] p=0,1044	4,99 [0,58; 42,73] p=0,1422
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7819								
0	12/114 (10,5%)	NA [NA; NA]	1/118 (0,8%)	NA [NA; NA]	13,77 [1,76; 107,70] p=0,0014	12,42 [1,64; 93,98] p=0,0147	9,70% [3,80%; 15,60%] p=0,0012	12,90 [1,68; 99,22] p=0,0140
≥1	8/94 (8,5%)	NA [NA; NA]	1/90 (1,1%)	NA [NA; NA]	8,28 [1,01; 67,60] p=0,0203	7,66 [0,98; 60,02] p=0,0526	7,40% [1,40%; 13,40%] p=0,0164	8,34 [1,04; 66,73] p=0,0455
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,9885								
Nein	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7%)	NA [NA; NA]	6,61 [1,43; 30,57] p=0,0062	6,02 [1,37; 26,55] p=0,0176	8,70% [2,40%; 15,10%] p=0,0068	6,43 [1,43; 29,02] p=0,0155
Ja	9/103 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/93 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,70% [3,30%; 14,20%] p=0,0017	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9999								
IgG	10/100 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/97 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [4,10%; 15,90%] p=0,0009	NA [NA; NA] NA
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	0/35 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,90% [1,10%; 24,70%] p=0,0321	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,79] p=0,0117	0,23 [0,07; 0,81] p=0,0214	-4,80% [-8,40%; -1,10%] p=0,0107	0,23 [0,07; 0,80] p=0,0214

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9995								
Ja	3/203 (1,5%)	NA [NA; NA]	13/202 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,78] p=0,0105	0,23 [0,07; 0,79] p=0,0201	-5,00% [-8,70%; -1,20%] p=0,0099	0,22 [0,06; 0,79] p=0,0196
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9938								
Nein	3/203 (1,5%)	NA [NA; NA]	12/198 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,07; 0,84] p=0,0157	0,24 [0,07; 0,85] p=0,0269	-4,60% [-8,30%; -0,90%] p=0,0156	0,24 [0,07; 0,85] p=0,0267
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,36; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9985
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9922								
Nein	3/200 (1,5%)	NA [NA; NA]	12/198 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,07; 0,85] p=0,0170	0,25 [0,07; 0,86] p=0,0285	-4,60% [-8,30%; -0,80%] p=0,0164	0,24 [0,07; 0,86] p=0,0284
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,36; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9984
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9925								
Normal	3/184 (1,6%)	NA [NA; NA]	12/168 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,06; 0,78] p=0,0107	0,23 [0,07; 0,80] p=0,0203	-5,50% [-9,80%; -1,20%] p=0,0120	0,22 [0,06; 0,79] p=0,0202
Beeinträchtigt	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,50% [-7,30%; 2,30%] p=0,3112	NA [NA; NA] p=0,9977

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9910								
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	3/181 (1,7%)	NA [NA; NA]	10/166 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,07; 0,97] p=0,0326	0,28 [0,08; 0,98] p=0,0469	-4,40% [-8,40%; -0,30%] p=0,0355	0,27 [0,07; 0,99] p=0,0478
<60 ml/min/1,73 m ²	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,10% [-14,90%; 0,60%] p=0,0723	NA [NA; NA] p=0,9958
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9918								
DPd	3/182 (1,6%)	NA [NA; NA]	12/182 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,07; 0,86] p=0,0178	0,25 [0,07; 0,87] p=0,0295	-4,90% [-9,00%; -0,90%] p=0,0168	0,24 [0,07; 0,86] p=0,0286
PVd	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,80% [-11,20%; 3,50%] p=0,3078	NA [NA; NA] p=0,9984
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9996								
Nein	3/178 (1,7%)	NA [NA; NA]	13/177 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,77] p=0,0103	0,23 [0,07; 0,79] p=0,0198	-5,70% [-9,90%; -1,40%] p=0,0096	0,22 [0,06; 0,78] p=0,0192
Ja	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,9927								
Nein	3/164 (1,8%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,08; 1,01] p=0,0386	0,29 [0,08; 1,02] p=0,0535	-4,50% [-8,60%; -0,30%] p=0,0342	0,28 [0,08; 1,01] p=0,0517
Ja	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,90% [-13,80%; 2,00%] p=0,1449	NA [NA; NA] p=0,9964

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9931								
Weiß	3/157 (1,9%)	NA [NA; NA]	12/157 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,07; 0,85] p=0,0174	0,25 [0,07; 0,87] p=0,0292	-5,70% [-10,40%; -1,10%] p=0,0163	0,24 [0,07; 0,85] p=0,0275
Andere	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,00% [-5,80%; 1,80%] p=0,3125	NA [NA; NA] p=0,9975
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9932								
Nein	3/160 (1,9%)	NA [NA; NA]	12/160 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,07; 0,85] p=0,0175	0,25 [0,07; 0,87] p=0,0292	-5,60% [-10,20%; -1,00%] p=0,0163	0,24 [0,07; 0,87] p=0,0292
Ja	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10% [-6,10%; 2,00%] p=0,3122	NA [NA; NA] p=0,9975
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9929								
Nein	3/158 (1,9%)	NA [NA; NA]	12/164 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,07; 0,89] p=0,0213	0,26 [0,07; 0,90] p=0,0339	-5,40% [-9,90%; -0,90%] p=0,0187	0,25 [0,07; 0,90] p=0,0331
Ja	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,30% [-6,70%; 2,10%] p=0,3117	NA [NA; NA] p=0,9975
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9931								
Nein	3/157 (1,9%)	NA [NA; NA]	12/156 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,07; 0,84] p=0,0168	0,25 [0,07; 0,86] p=0,0284	-5,80% [-10,50%; -1,10%] p=0,0159	0,24 [0,07; 0,86] p=0,0281
Ja	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-5,70%; 1,80%] p=0,3126	NA [NA; NA] p=0,9975

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9905								
2 oder 3	3/140 (2,1%)	NA [NA; NA]	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,09; 1,39] p=0,1247	0,38 [0,10; 1,38] p=0,1410	-3,60% [-8,10%; 1,00%] p=0,1224	0,37 [0,10; 1,39] p=0,1411
1	0/68 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,40% [-13,60%; -1,10%] p=0,0202	NA [NA; NA] p=0,9944
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9999								
I	3/136 (2,2%)	NA [NA; NA]	8/131 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,09; 1,34] p=0,1095	0,36 [0,10; 1,33] p=0,1262	-3,90% [-8,70%; 0,90%] p=0,1102	0,35 [0,09; 1,34] p=0,1260
II	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,30% [-12,40%; -0,30%] p=0,0388	NA [NA; NA] p=0,9950
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,10% [-20,60%; 6,30%] p=0,2994	NA [NA; NA] p=0,9984
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9994								
Europa	2/128 (1,6%)	NA [NA; NA]	8/128 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,05; 1,14] p=0,0534	0,25 [0,05; 1,16] p=0,0757	-4,70% [-9,40%; 0,00%] p=0,0512	0,25 [0,05; 1,18] p=0,0790
Andere	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,03; 2,18] p=0,1704	0,25 [0,03; 2,16] p=0,2073	-6,30% [-15,10%; 2,60%] p=0,1640	0,24 [0,03; 2,15] p=0,2025
Nordamerika	0/32 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,10% [-9,20%; 2,90%] p=0,3096	NA [NA; NA] p=0,9975

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8399								
Männlich	2/116 (1,7%)	NA [NA; NA]	8/122 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,20] p=0,0638	0,26 [0,06; 1,21] p=0,0867	-4,80% [-9,80%; 0,20%] p=0,0577	0,25 [0,05; 1,20] p=0,0828
Weiblich	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	5/86 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,02; 1,56] p=0,0816	0,19 [0,02; 1,57] p=0,1223	-4,70% [-10,10%; 0,70%] p=0,0851	0,18 [0,02; 1,58] p=0,1231
Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,9884								
Ja	3/103 (2,9%)	NA [NA; NA]	3/93 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,18; 4,57] p=0,8991	0,90 [0,19; 4,36] p=0,8989	-0,30% [-5,20%; 4,50%] p=0,8991	0,91 [0,18; 4,51] p=0,9093
Nein	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	10/115 (8,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,70% [-13,80%; -3,50%] p=0,0009	NA [NA; NA] p=0,9920

Signifikante PTTabelle 4-242 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Jegliche UE - PT*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	113/208 (54,3%)	4,14 [3,25; NA]	57/208 (27,4%)	NA [NA; NA]	3,48 [2,26; 5,38] p<0,0001	1,98 [1,55; 2,53] p<0,0001	26,70% [18,00%; 35,40%] p<0,0001	2,48 [1,79; 3,42] p<0,0001
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,2815								
Ja	111/203 (54,7%)	4,14 [3,19; NA]	54/202 (26,7%)	NA [NA; NA]	3,31 [2,18; 5,01] p<0,0001	2,04 [1,58; 2,65] p<0,0001	27,90% [18,80%; 37,10%] p<0,0001	2,44 [1,76; 3,39] p<0,0001
Nein	2/5 (40,0%)	NA [0,13; NA]	3/6 (50,0%)	NA [1,61; NA]	0,67 [0,06; 7,35] p=0,7518	0,80 [0,21; 3,05] p=0,7439	-10,00% [-68,70%; 48,70%] p=0,7384	0,90 [0,15; 5,42] p=0,9042
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,2344								
Nein	109/203 (53,7%)	4,80 [3,25; NA]	55/198 (27,8%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,99; 4,57] p<0,0001	1,93 [1,49; 2,50] p<0,0001	25,90% [16,60%; 35,20%] p<0,0001	2,28 [1,64; 3,15] p<0,0001
Ja	4/5 (80,0%)	2,66 [0,36; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,66; NA]	16,00 [1,09; 234,25] p=0,0308	4,00 [1,07; 14,90] p=0,0388	60,00% [17,10%; 100,00%] p=0,0062	7,48 [1,31; 42,77] p=0,0237
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,4756								
Nein	108/200 (54,0%)	4,21 [3,25; NA]	55/198 (27,8%)	NA [NA; NA]	3,05 [2,01; 4,63] p<0,0001	1,94 [1,50; 2,52] p<0,0001	26,20% [16,90%; 35,50%] p<0,0001	2,30 [1,66; 3,18] p<0,0001
Ja	5/8 (62,5%)	3,48 [0,36; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,66; NA]	6,67 [0,81; 54,96] p=0,0741	3,13 [0,81; 12,06] p=0,0983	42,50% [0,80%; 84,20%] p=0,0458	4,56 [0,87; 23,80] p=0,0721

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0385								
Normal	103/184 (56,0%)	4,14 [3,06; NA]	41/168 (24,4%)	NA [NA; NA]	3,94 [2,50; 6,22] p<0,0001	2,29 [1,71; 3,08] p<0,0001	31,60% [21,90%; 41,20%] p<0,0001	2,81 [1,96; 4,05] p<0,0001
Beeinträchtigt	10/24 (41,7%)	NA [2,99; NA]	16/40 (40,0%)	NA [11,07; NA]	1,07 [0,38; 3,00] p=0,8963	1,04 [0,57; 1,91] p=0,8951	1,70% [-23,20%; 26,60%] p=0,8956	1,11 [0,51; 2,46] p=0,7883
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4795								
≥60 ml/min/1,73 m ²	95/181 (52,5%)	5,06 [3,58; NA]	40/166 (24,1%)	NA [NA; NA]	3,48 [2,20; 5,51] p<0,0001	2,18 [1,61; 2,95] p<0,0001	28,40% [18,60%; 38,10%] p<0,0001	2,67 [1,84; 3,86] p<0,0001
<60 ml/min/1,73 m ²	18/27 (66,7%)	2,66 [0,56; NA]	17/42 (40,5%)	NA [2,66; NA]	2,94 [1,07; 8,07] p=0,0350	1,65 [1,05; 2,59] p=0,0310	26,20% [3,00%; 49,40%] p=0,0267	1,90 [0,97; 3,68] p=0,0592
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,6133								
DPd	97/182 (53,3%)	5,06 [3,29; NA]	50/182 (27,5%)	NA [NA; NA]	3,01 [1,95; 4,66] p<0,0001	1,94 [1,48; 2,55] p<0,0001	25,80% [16,10%; 35,60%] p<0,0001	2,30 [1,63; 3,24] p<0,0001
PVd	16/26 (61,5%)	3,24 [0,95; NA]	7/26 (26,9%)	NA [23,23; NA]	4,34 [1,34; 14,03] p=0,0128	2,29 [1,13; 4,61] p=0,0211	34,60% [9,30%; 59,90%] p=0,0073	2,82 [1,15; 6,88] p=0,0230
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3043								
Nein	91/178 (51,1%)	5,55 [3,75; NA]	47/177 (26,6%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,85; 4,51] p<0,0001	1,93 [1,45; 2,56] p<0,0001	24,60% [14,80%; 34,40%] p<0,0001	2,21 [1,56; 3,15] p<0,0001
Ja	22/30 (73,3%)	2,32 [0,66; 5,06]	10/31 (32,3%)	NA [23,23; NA]	5,78 [1,91; 17,44] p=0,0014	2,27 [1,31; 3,96] p=0,0037	41,10% [18,20%; 63,90%] p=0,0004	3,47 [1,63; 7,38] p=0,0012

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,5759								
Nein	89/164 (54,3%)	4,50 [3,06; NA]	46/174 (26,4%)	NA [NA; NA]	3,30 [2,09; 5,21] p<0,0001	2,05 [1,54; 2,73] p<0,0001	27,80% [17,80%; 37,90%] p<0,0001	2,47 [1,73; 3,53] p<0,0001
Ja	24/44 (54,5%)	3,88 [2,43; NA]	11/34 (32,4%)	NA [29,11; NA]	2,51 [0,99; 6,37] p=0,0522	1,69 [0,97; 2,94] p=0,0655	22,20% [0,70%; 43,70%] p=0,0434	1,89 [0,92; 3,86] p=0,0812
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2791								
Weiß	92/157 (58,6%)	3,94 [2,83; 5,49]	44/157 (28,0%)	NA [NA; NA]	3,63 [2,27; 5,82] p<0,0001	2,09 [1,57; 2,77] p<0,0001	30,60% [20,10%; 41,00%] p<0,0001	2,62 [1,83; 3,76] p<0,0001
Andere	21/51 (41,2%)	NA [3,06; NA]	13/51 (25,5%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,88; 4,75] p=0,0945	1,61 [0,91; 2,86] p=0,1006	15,70% [-2,40%; 33,70%] p=0,0884	1,65 [0,82; 3,29] p=0,1574
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,4379								
Nein	83/160 (51,9%)	5,49 [3,25; NA]	44/160 (27,5%)	NA [NA; NA]	2,84 [1,78; 4,53] p<0,0001	1,89 [1,41; 2,53] p<0,0001	24,40% [14,00%; 34,80%] p<0,0001	2,20 [1,53; 3,18] p<0,0001
Ja	30/48 (62,5%)	3,70 [1,51; NA]	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	4,49 [1,89; 10,65] p=0,0005	2,31 [1,38; 3,86] p=0,0014	35,40% [16,80%; 54,00%] p=0,0002	2,96 [1,54; 5,69] p=0,0011
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4296								
Nein	82/158 (51,9%)	5,49 [3,29; NA]	45/164 (27,4%)	NA [NA; NA]	2,85 [1,79; 4,54] p<0,0001	1,89 [1,41; 2,53] p<0,0001	24,50% [14,10%; 34,80%] p<0,0001	2,19 [1,52; 3,15] p<0,0001
Ja	31/50 (62,0%)	3,24 [1,87; NA]	12/44 (27,3%)	NA [NA; NA]	4,35 [1,81; 10,44] p=0,0008	2,27 [1,34; 3,86] p=0,0023	34,70% [15,90%; 53,50%] p=0,0003	2,98 [1,52; 5,82] p=0,0014

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3737								
Nein	81/157 (51,6%)	5,49 [3,29; NA]	43/156 (27,6%)	NA [NA; NA]	2,80 [1,75; 4,48] p<0,0001	1,87 [1,39; 2,52] p<0,0001	24,00% [13,50%; 34,50%] p<0,0001	2,18 [1,50; 3,15] p<0,0001
Ja	32/51 (62,7%)	3,58 [1,51; NA]	14/52 (26,9%)	NA [NA; NA]	4,57 [1,98; 10,54] p=0,0003	2,33 [1,42; 3,82] p=0,0008	35,80% [17,90%; 53,80%] p<0,0001	3,02 [1,61; 5,68] p=0,0006
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,6212								
2 oder 3	78/140 (55,7%)	4,14 [2,89; NA]	41/140 (29,3%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,85; 4,98] p<0,0001	1,90 [1,41; 2,56] p<0,0001	26,40% [15,30%; 37,60%] p<0,0001	2,25 [1,54; 3,28] p<0,0001
1	35/68 (51,5%)	4,14 [3,02; NA]	16/68 (23,5%)	NA [NA; NA]	3,45 [1,65; 7,19] p=0,0008	2,19 [1,34; 3,56] p=0,0016	27,90% [12,40%; 43,50%] p=0,0004	2,64 [1,46; 4,77] p=0,0014
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6157								
I	62/136 (45,6%)	NA [4,14; NA]	25/131 (19,1%)	NA [NA; NA]	3,55 [2,05; 6,16] p<0,0001	2,39 [1,60; 3,56] p<0,0001	26,50% [15,80%; 37,20%] p<0,0001	2,77 [1,74; 4,42] p<0,0001
II	41/60 (68,3%)	2,20 [0,95; 5,06]	26/63 (41,3%)	NA [5,82; NA]	3,07 [1,47; 6,44] p=0,0027	1,66 [1,18; 2,33] p=0,0038	27,10% [10,10%; 44,00%] p=0,0017	2,14 [1,30; 3,50] p=0,0025
III	10/12 (83,3%)	0,39 [0,13; 2,83]	6/14 (42,9%)	NA [0,16; NA]	6,67 [1,05; 42,43] p=0,0381	1,94 [1,01; 3,75] p=0,0468	40,50% [7,10%; 73,90%] p=0,0176	2,90 [1,03; 8,12] p=0,0432
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,6221								
≤30%	69/133 (51,9%)	5,55 [3,45; NA]	29/119 (24,4%)	NA [NA; NA]	3,35 [1,95; 5,74] p<0,0001	2,13 [1,49; 3,04] p<0,0001	27,50% [16,00%; 39,00%] p<0,0001	2,53 [1,64; 3,90] p<0,0001
≥60%	29/42 (69,0%)	1,18 [0,66; 2,83]	15/42 (35,7%)	NA [11,07; NA]	4,01 [1,62; 9,97] p=0,0024	1,93 [1,23; 3,04] p=0,0044	33,30% [13,20%; 53,50%] p=0,0012	2,56 [1,37; 4,81] p=0,0033

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
>30% – <60%	15/31 (48,4%)	NA [3,19; NA]	13/44 (29,5%)	NA [NA; NA]	2,24 [0,86; 5,82] p=0,0989	1,64 [0,91; 2,94] p=0,0975	18,80% [-3,30%; 41,00%] p=0,0957	1,82 [0,86; 3,83] p=0,1149
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1028								
Europa	84/128 (65,6%)	3,02 [2,60; 4,14]	37/128 (28,9%)	NA [NA; NA]	4,70 [2,77; 7,96] p<0,0001	2,27 [1,68; 3,06] p<0,0001	36,70% [25,30%; 48,10%] p<0,0001	3,07 [2,08; 4,53] p<0,0001
Andere	22/48 (45,8%)	NA [3,19; NA]	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	2,28 [0,97; 5,35] p=0,0576	1,69 [0,97; 2,95] p=0,0640	18,80% [-0,10%; 37,60%] p=0,0517	1,78 [0,90; 3,55] p=0,0982
Nordamerika	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,31; 3,27] p=1,0000	1,00 [0,40; 2,52] p=1,0000	0,00% [-20,30%; 20,30%] p=1,0000	1,04 [0,36; 2,96] p=0,9416
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3775								
Hochrisiko	74/123 (60,2%)	3,91 [2,92; 5,49]	35/131 (26,7%)	NA [NA; NA]	4,14 [2,44; 7,03] p<0,0001	2,25 [1,64; 3,10] p<0,0001	33,40% [21,90%; 44,90%] p<0,0001	2,76 [1,84; 4,13] p<0,0001
Standardrisiko	33/69 (47,8%)	NA [2,76; NA]	20/69 (29,0%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,11; 4,53] p=0,0234	1,65 [1,06; 2,57] p=0,0271	18,80% [2,90%; 34,80%] p=0,0204	1,93 [1,11; 3,37] p=0,0202
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3864								
Niedrig	54/126 (42,9%)	NA [5,55; NA]	30/127 (23,6%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,41; 4,16] p=0,0012	1,81 [1,25; 2,63] p=0,0017	19,20% [7,90%; 30,60%] p=0,0009	2,02 [1,29; 3,15] p=0,0021
Intermediär	36/52 (69,2%)	2,83 [1,18; 3,94]	15/52 (28,8%)	NA [NA; NA]	5,55 [2,39; 12,86] p<0,0001	2,40 [1,51; 3,82] p=0,0002	40,40% [22,80%; 58,00%] p<0,0001	3,23 [1,76; 5,92] p=0,0002
Hoch	23/30 (76,7%)	1,00 [0,36; 2,66]	12/29 (41,4%)	NA [1,61; NA]	4,66 [1,51; 14,31] p=0,0062	1,85 [1,15; 2,98] p=0,0111	35,30% [11,80%; 58,70%] p=0,0032	2,54 [1,25; 5,14] p=0,0096

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0278								
Weiblich	60/92 (65,2%)	2,99 [2,27; 4,14]	22/86 (25,6%)	NA [NA; NA]	5,46 [2,86; 10,42] p<0,0001	2,55 [1,73; 3,77] p<0,0001	39,60% [26,20%; 53,00%] p<0,0001	3,61 [2,21; 5,91] p<0,0001
Männlich	53/116 (45,7%)	NA [4,14; NA]	35/122 (28,7%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,22; 3,57] p=0,0067	1,59 [1,13; 2,24] p=0,0078	17,00% [4,90%; 29,10%] p=0,0059	1,70 [1,11; 2,61] p=0,0148
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5698								
0	57/114 (50,0%)	5,55 [3,25; NA]	27/118 (22,9%)	NA [NA; NA]	3,37 [1,92; 5,93] p<0,0001	2,19 [1,50; 3,19] p<0,0001	27,10% [15,20%; 39,00%] p<0,0001	2,60 [1,65; 4,12] p<0,0001
≥1	56/94 (59,6%)	3,88 [2,33; 8,61]	30/90 (33,3%)	NA [33,77; NA]	2,95 [1,61; 5,38] p=0,0004	1,79 [1,28; 2,50] p=0,0007	26,20% [12,30%; 40,10%] p=0,0002	2,13 [1,37; 3,33] p=0,0008
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,8405								
Ja	63/103 (61,2%)	3,06 [2,27; 5,49]	30/93 (32,3%)	NA [NA; NA]	3,31 [1,84; 5,96] p<0,0001	1,90 [1,36; 2,64] p=0,0002	28,90% [15,50%; 42,30%] p<0,0001	2,41 [1,56; 3,72] p<0,0001
Nein	50/105 (47,6%)	NA [3,88; NA]	27/115 (23,5%)	NA [NA; NA]	2,96 [1,66; 5,28] p=0,0002	2,03 [1,38; 2,98] p=0,0003	24,10% [11,80%; 36,40%] p=0,0001	2,27 [1,42; 3,63] p=0,0006
Anämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7816								
IgG	56/100 (56,0%)	4,14 [3,06; NA]	25/97 (25,8%)	NA [NA; NA]	3,67 [2,01; 6,70] p<0,0001	2,17 [1,49; 3,18] p<0,0001	30,20% [17,20%; 43,30%] p<0,0001	2,67 [1,67; 4,29] p<0,0001
Nicht-IgG	21/31 (67,7%)	1,08 [0,56; 5,26]	12/35 (34,3%)	NA [16,85; NA]	4,03 [1,44; 11,24] p=0,0071	1,98 [1,18; 3,32] p=0,0101	33,50% [10,70%; 56,20%] p=0,0040	2,63 [1,28; 5,37] p=0,0081

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	113/208 (54,3%)	3,94 [3,15; NA]	67/208 (32,2%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,69; 3,79] p<0,0001	1,68 [1,33; 2,12] p<0,0001	22,00% [12,80%; 31,20%] p<0,0001	1,80 [1,33; 2,45] p=0,0002
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,8522								
Ja	110/203 (54,2%)	3,94 [3,15; NA]	65/202 (32,2%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,66; 3,73] p<0,0001	1,68 [1,33; 2,13] p<0,0001	22,00% [12,60%; 31,40%] p<0,0001	1,79 [1,32; 2,43] p=0,0002
Nein	3/5 (60,0%)	0,82 [0,49; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,43; NA]	3,00 [0,26; 35,33] p=0,3991	1,80 [0,47; 6,87] p=0,3895	26,70% [-30,50%; 83,80%] p=0,3605	1,51 [0,25; 9,14] p=0,6515
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,4906								
Nein	110/203 (54,2%)	3,94 [2,96; NA]	65/198 (32,8%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,61; 3,63] p<0,0001	1,65 [1,30; 2,09] p<0,0001	21,40% [11,90%; 30,80%] p<0,0001	1,74 [1,28; 2,37] p=0,0004
Ja	3/5 (60,0%)	4,17 [0,49; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,82; NA]	6,00 [0,56; 63,98] p=0,1345	3,00 [0,72; 12,55] p=0,1325	40,00% [-9,60%; 89,60%] p=0,1138	3,41 [0,57; 20,45] p=0,1801
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,3538								
Nein	108/200 (54,0%)	3,94 [3,06; NA]	65/198 (32,8%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,60; 3,61] p<0,0001	1,65 [1,30; 2,08] p<0,0001	21,20% [11,70%; 30,70%] p<0,0001	1,73 [1,27; 2,36] p=0,0005
Ja	5/8 (62,5%)	3,86 [0,49; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,82; NA]	6,67 [0,81; 54,96] p=0,0741	3,13 [0,81; 12,06] p=0,0983	42,50% [0,80%; 84,20%] p=0,0458	3,98 [0,77; 20,62] p=0,0995
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0008								
Normal	102/184 (55,4%)	3,81 [2,96; NA]	44/168 (26,2%)	NA [NA; NA]	3,51 [2,23; 5,50] p<0,0001	2,12 [1,59; 2,81] p<0,0001	29,20% [19,50%; 39,00%] p<0,0001	2,43 [1,70; 3,46] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Beeinträchtigt	11/24 (45,8%)	NA [0,95; NA]	23/40 (57,5%)	0,69 [0,53; NA]	0,63 [0,23; 1,73] p=0,3690	0,80 [0,48; 1,33] p=0,3835	-11,70% [-36,80%; 13,50%] p=0,3631	0,66 [0,32; 1,36] p=0,2620
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,1538								
≥60 ml/min/1,73 m ²	99/181 (54,7%)	3,94 [2,96; NA]	49/166 (29,5%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,85; 4,49] p<0,0001	1,85 [1,42; 2,43] p<0,0001	25,20% [15,10%; 35,20%] p<0,0001	2,04 [1,45; 2,88] p<0,0001
<60 ml/min/1,73 m ²	14/27 (51,9%)	8,61 [0,72; NA]	18/42 (42,9%)	NA [0,82; NA]	1,44 [0,54; 3,79] p=0,4679	1,21 [0,73; 2,00] p=0,4588	9,00% [-15,10%; 33,10%] p=0,4638	1,16 [0,58; 2,33] p=0,6800
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,7543								
DPd	95/182 (52,2%)	4,60 [3,32; NA]	56/182 (30,8%)	NA [NA; NA]	2,46 [1,60; 3,77] p<0,0001	1,70 [1,31; 2,20] p<0,0001	21,40% [11,50%; 31,30%] p<0,0001	1,78 [1,28; 2,48] p=0,0006
PVd	18/26 (69,2%)	1,02 [0,49; 3,94]	11/26 (42,3%)	NA [0,76; NA]	3,07 [0,98; 9,59] p=0,0529	1,64 [0,98; 2,74] p=0,0618	26,90% [0,90%; 52,90%] p=0,0423	1,95 [0,92; 4,15] p=0,0816
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1935								
Nein	95/178 (53,4%)	4,17 [3,15; NA]	59/177 (33,3%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,49; 3,52] p=0,0001	1,60 [1,25; 2,06] p=0,0002	20,00% [9,90%; 30,10%] p=0,0001	1,66 [1,20; 2,29] p=0,0023
Ja	18/30 (60,0%)	2,37 [0,62; NA]	8/31 (25,8%)	NA [NA; NA]	4,31 [1,46; 12,78] p=0,0074	2,33 [1,20; 4,52] p=0,0128	34,20% [10,90%; 57,50%] p=0,0041	2,81 [1,22; 6,48] p=0,0153
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,7999								
Nein	86/164 (52,4%)	4,60 [3,22; NA]	55/174 (31,6%)	NA [NA; NA]	2,39 [1,53; 3,71] p=0,0001	1,66 [1,28; 2,16] p=0,0002	20,80% [10,50%; 31,10%] p<0,0001	1,74 [1,24; 2,45] p=0,0013
Ja	27/44 (61,4%)	2,89 [0,85; NA]	12/34 (35,3%)	NA [0,72; NA]	2,91 [1,15; 7,37] p=0,0233	1,74 [1,04; 2,90] p=0,0342	26,10% [4,50%; 47,60%] p=0,0178	1,89 [0,95; 3,73] p=0,0674

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7332								
Weiß	90/157 (57,3%)	3,55 [2,79; NA]	55/157 (35,0%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,58; 3,93] p<0,0001	1,64 [1,27; 2,11] p=0,0001	22,30% [11,50%; 33,00%] p<0,0001	1,75 [1,25; 2,44] p=0,0011
Andere	23/51 (45,1%)	NA [3,22; NA]	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,14; 6,25] p=0,0224	1,92 [1,07; 3,42] p=0,0279	21,60% [3,60%; 39,50%] p=0,0185	2,02 [1,00; 4,06] p=0,0490
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3068								
Nein	86/160 (53,8%)	3,94 [3,15; NA]	54/160 (33,8%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,45; 3,58] p=0,0003	1,59 [1,23; 2,07] p=0,0005	20,00% [9,40%; 30,60%] p=0,0002	1,65 [1,17; 2,32] p=0,0041
Ja	27/48 (56,3%)	3,81 [1,54; NA]	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	3,46 [1,47; 8,14] p=0,0039	2,08 [1,23; 3,52] p=0,0066	29,20% [10,30%; 48,00%] p=0,0024	2,42 [1,25; 4,69] p=0,0090
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7150								
Nein	85/158 (53,8%)	4,17 [3,15; NA]	53/164 (32,3%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,55; 3,83] p=0,0001	1,67 [1,28; 2,17] p=0,0002	21,50% [10,90%; 32,00%] p<0,0001	1,75 [1,24; 2,46] p=0,0015
Ja	28/50 (56,0%)	3,55 [1,22; NA]	14/44 (31,8%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,17; 6,35] p=0,0193	1,76 [1,07; 2,89] p=0,0259	24,20% [4,70%; 43,60%] p=0,0149	1,96 [1,03; 3,72] p=0,0403
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3745								
Nein	84/157 (53,5%)	4,21 [3,15; NA]	52/156 (33,3%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,46; 3,64] p=0,0003	1,60 [1,23; 2,09] p=0,0005	20,20% [9,40%; 30,90%] p=0,0002	1,66 [1,18; 2,35] p=0,0040
Ja	29/51 (56,9%)	3,81 [1,22; NA]	15/52 (28,8%)	NA [NA; NA]	3,25 [1,44; 7,36] p=0,0042	1,97 [1,21; 3,21] p=0,0066	28,00% [9,70%; 46,40%] p=0,0028	2,26 [1,21; 4,23] p=0,0104

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,6013								
2 oder 3	74/140 (52,9%)	4,21 [2,83; NA]	46/140 (32,9%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,41; 3,72] p=0,0007	1,61 [1,21; 2,14] p=0,0010	20,00% [8,60%; 31,40%] p=0,0006	1,69 [1,17; 2,44] p=0,0054
1	39/68 (57,4%)	3,60 [2,66; NA]	21/68 (30,9%)	NA [NA; NA]	3,01 [1,49; 6,08] p=0,0020	1,86 [1,23; 2,80] p=0,0031	26,50% [10,40%; 42,60%] p=0,0013	2,02 [1,19; 3,45] p=0,0093
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,3661								
I	69/136 (50,7%)	5,06 [3,32; NA]	37/131 (28,2%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,57; 4,35] p=0,0002	1,80 [1,30; 2,47] p=0,0003	22,50% [11,10%; 33,90%] p=0,0001	1,93 [1,29; 2,87] p=0,0013
II	35/60 (58,3%)	3,52 [0,95; NA]	25/63 (39,7%)	NA [0,82; NA]	2,13 [1,04; 4,37] p=0,0394	1,47 [1,01; 2,13] p=0,0424	18,70% [1,30%; 36,00%] p=0,0353	1,47 [0,88; 2,46] p=0,1393
III	9/12 (75,0%)	0,61 [0,20; NA]	5/14 (35,7%)	NA [0,76; NA]	5,40 [0,98; 29,67] p=0,0495	2,10 [0,97; 4,56] p=0,0606	39,30% [4,20%; 74,40%] p=0,0281	3,08 [1,02; 9,25] p=0,0454
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,9822								
≤30%	67/133 (50,4%)	8,61 [3,68; NA]	33/119 (27,7%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,56; 4,48] p=0,0003	1,82 [1,30; 2,54] p=0,0005	22,60% [10,90%; 34,30%] p=0,0001	1,95 [1,28; 2,96] p=0,0018
≥60%	30/42 (71,4%)	0,74 [0,49; 2,33]	20/42 (47,6%)	NA [0,76; NA]	2,75 [1,11; 6,78] p=0,0271	1,50 [1,04; 2,17] p=0,0319	23,80% [3,40%; 44,20%] p=0,0219	1,82 [1,03; 3,21] p=0,0385
>30% – <60%	16/31 (51,6%)	4,21 [1,02; NA]	13/44 (29,5%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,98; 6,62] p=0,0549	1,75 [0,99; 3,09] p=0,0549	22,10% [-0,10%; 44,20%] p=0,0510	1,73 [0,83; 3,59] p=0,1448
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6867								
Europa	79/128 (61,7%)	2,92 [1,87; 4,17]	47/128 (36,7%)	NA [NA; NA]	2,78 [1,68; 4,61] p<0,0001	1,68 [1,29; 2,19] p=0,0001	25,00% [13,10%; 36,90%] p<0,0001	1,85 [1,29; 2,66] p=0,0009

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	24/48 (50,0%)	8,61 [3,22; NA]	16/48 (33,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,88; 4,56] p=0,0995	1,50 [0,92; 2,45] p=0,1048	16,70% [-2,80%; 36,10%] p=0,0929	1,53 [0,81; 2,88] p=0,1891
Nordamerika	10/32 (31,3%)	NA [3,15; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	3,18 [0,88; 11,52] p=0,0719	2,50 [0,87; 7,15] p=0,0875	18,80% [-1,00%; 38,50%] p=0,0625	2,56 [0,80; 8,16] p=0,1123
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9460								
Hochrisiko	73/123 (59,3%)	3,81 [2,66; 5,68]	43/131 (32,8%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,79; 4,99] p<0,0001	1,81 [1,36; 2,40] p<0,0001	26,50% [14,70%; 38,40%] p<0,0001	1,90 [1,30; 2,77] p=0,0009
Standardrisiko	34/69 (49,3%)	NA [2,83; NA]	20/69 (29,0%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,18; 4,80] p=0,0150	1,70 [1,09; 2,64] p=0,0181	20,30% [4,40%; 36,20%] p=0,0125	1,92 [1,10; 3,33] p=0,0209
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,7835								
Niedrig	59/126 (46,8%)	NA [3,81; NA]	35/127 (27,6%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,37; 3,91] p=0,0016	1,70 [1,21; 2,38] p=0,0021	19,30% [7,60%; 30,90%] p=0,0012	1,76 [1,16; 2,67] p=0,0082
Intermediär	31/52 (59,6%)	2,96 [0,85; NA]	16/52 (30,8%)	NA [NA; NA]	3,32 [1,48; 7,46] p=0,0033	1,94 [1,22; 3,08] p=0,0053	28,80% [10,50%; 47,20%] p=0,0020	2,13 [1,17; 3,91] p=0,0140
Hoch	23/30 (76,7%)	0,81 [0,49; 2,33]	16/29 (55,2%)	1,22 [0,59; NA]	2,67 [0,87; 8,17] p=0,0838	1,39 [0,95; 2,04] p=0,0921	21,50% [-2,10%; 45,10%] p=0,0742	1,56 [0,82; 2,96] p=0,1733
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1218								
Männlich	65/116 (56,0%)	3,94 [2,60; NA]	47/122 (38,5%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,21; 3,41] p=0,0069	1,46 [1,10; 1,92] p=0,0078	17,50% [5,00%; 30,00%] p=0,0060	1,49 [1,02; 2,17] p=0,0372
Weiblich	48/92 (52,2%)	4,50 [3,15; NA]	20/86 (23,3%)	NA [NA; NA]	3,60 [1,89; 6,87] p<0,0001	2,24 [1,46; 3,45] p=0,0002	28,90% [15,40%; 42,50%] p<0,0001	2,52 [1,50; 4,26] p=0,0005

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9756								
0	63/114 (55,3%)	3,94 [3,15; NA]	38/118 (32,2%)	NA [NA; NA]	2,60 [1,52; 4,44] p=0,0004	1,72 [1,26; 2,34] p=0,0006	23,10% [10,60%; 35,50%] p=0,0003	1,81 [1,21; 2,71] p=0,0039
≥1	50/94 (53,2%)	3,84 [2,60; NA]	29/90 (32,2%)	NA [NA; NA]	2,39 [1,31; 4,35] p=0,0042	1,65 [1,16; 2,35] p=0,0056	21,00% [7,00%; 34,90%] p=0,0032	1,77 [1,12; 2,79] p=0,0148
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,8785								
Nein	57/105 (54,3%)	4,21 [3,32; NA]	37/115 (32,2%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,45; 4,33] p=0,0010	1,69 [1,23; 2,32] p=0,0013	22,10% [9,30%; 34,90%] p=0,0007	1,77 [1,17; 2,68] p=0,0069
Ja	56/103 (54,4%)	3,22 [2,60; NA]	30/93 (32,3%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,40; 4,48] p=0,0019	1,69 [1,20; 2,38] p=0,0029	22,10% [8,60%; 35,60%] p=0,0013	1,81 [1,16; 2,81] p=0,0091
Thrombozytopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5117								
IgG	47/100 (47,0%)	NA [3,55; NA]	28/97 (28,9%)	NA [NA; NA]	2,19 [1,21; 3,94] p=0,0090	1,63 [1,12; 2,37] p=0,0109	18,10% [4,80%; 31,40%] p=0,0076	1,70 [1,07; 2,72] p=0,0260
Nicht-IgG	25/31 (80,6%)	0,85 [0,49; 1,02]	16/35 (45,7%)	NA [0,69; NA]	4,95 [1,63; 15,04] p=0,0038	1,76 [1,18; 2,63] p=0,0054	34,90% [13,30%; 56,50%] p=0,0015	2,17 [1,15; 4,09] p=0,0165
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	47/208 (22,6%)	NA [NA; NA]	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,09; 3,06] p=0,0224	1,61 [1,06; 2,45] p=0,0241	8,60% [1,30%; 15,90%] p=0,0210	1,62 [1,02; 2,58] p=0,0406
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9833								
Ja	47/203 (23,2%)	NA [NA; NA]	27/202 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,16; 3,29] p=0,0109	1,73 [1,13; 2,67] p=0,0126	9,80% [2,30%; 17,20%] p=0,0102	1,76 [1,10; 2,83] p=0,0187

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,39; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833	NA [NA; NA] p=0,9977
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9789								
Nein	46/203 (22,7%)	NA [NA; NA]	29/198 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,71 [1,02; 2,85] p=0,0399	1,55 [1,01; 2,36] p=0,0424	8,00% [0,40%; 15,60%] p=0,0382	1,56 [0,98; 2,48] p=0,0613
Ja	1/5 (20,0%)	NA [2,66; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9798								
Nein	46/200 (23,0%)	NA [NA; NA]	29/198 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,04; 2,91] p=0,0333	1,57 [1,03; 2,39] p=0,0357	8,40% [0,70%; 16,00%] p=0,0320	1,58 [1,00; 2,52] p=0,0522
Ja	1/8 (12,5%)	NA [2,66; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3663								
Normal	43/184 (23,4%)	NA [NA; NA]	22/168 (13,1%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,15; 3,56] p=0,0132	1,78 [1,12; 2,85] p=0,0156	10,30% [2,30%; 18,20%] p=0,0114	1,81 [1,09; 3,03] p=0,0230
Beeinträchtigt	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	7/40 (17,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,24; 3,63] p=0,9324	0,95 [0,31; 2,92] p=0,9319	-0,80% [-19,80%; 18,20%] p=0,9315	0,94 [0,28; 3,23] p=0,9275
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9513								
≥60 ml/min/1,73 m ²	43/181 (23,8%)	NA [NA; NA]	25/166 (15,1%)	NA [NA; NA]	1,76 [1,02; 3,03] p=0,0418	1,58 [1,01; 2,46] p=0,0450	8,70% [0,40%; 16,90%] p=0,0388	1,60 [0,98; 2,63] p=0,0606
<60 ml/min/1,73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,38; 7,25] p=0,5060	1,56 [0,42; 5,70] p=0,5049	5,30% [-10,80%; 21,40%] p=0,5188	1,52 [0,38; 6,08] p=0,5547

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9517								
DPd	42/182 (23,1%)	NA [NA; NA]	26/182 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,05; 3,09] p=0,0317	1,61 [1,04; 2,52] p=0,0342	8,80% [0,80%; 16,70%] p=0,0303	1,63 [1,00; 2,67] p=0,0491
PVd	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,39; 8,59] p=0,4465	1,67 [0,44; 6,26] p=0,4496	7,70% [-11,80%; 27,20%] p=0,4394	1,61 [0,39; 6,74] p=0,5141
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4727								
Nein	40/178 (22,5%)	NA [NA; NA]	26/177 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,98; 2,90] p=0,0598	1,53 [0,98; 2,39] p=0,0627	7,80% [-0,30%; 15,80%] p=0,0581	1,53 [0,94; 2,51] p=0,0904
Ja	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	2,84 [0,66; 12,24] p=0,1532	2,41 [0,69; 8,46] p=0,1696	13,70% [-4,70%; 32,00%] p=0,1451	2,55 [0,66; 9,87] p=0,1753
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,6246								
Nein	39/164 (23,8%)	NA [NA; NA]	24/174 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,11; 3,42] p=0,0186	1,72 [1,09; 2,73] p=0,0207	10,00% [1,70%; 18,30%] p=0,0182	1,74 [1,04; 2,89] p=0,0333
Ja	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,38; 4,36] p=0,6849	1,24 [0,44; 3,44] p=0,6846	3,50% [-13,00%; 20,00%] p=0,6793	1,21 [0,40; 3,71] p=0,7346
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7080								
Weiß	37/157 (23,6%)	NA [NA; NA]	22/157 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,89 [1,06; 3,39] p=0,0305	1,68 [1,04; 2,71] p=0,0334	9,60% [1,00%; 18,10%] p=0,0290	1,72 [1,02; 2,92] p=0,0436
Andere	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,53; 4,41] p=0,4277	1,43 [0,59; 3,46] p=0,4293	5,90% [-8,50%; 20,30%] p=0,4240	1,40 [0,53; 3,69] p=0,4924

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,4872								
Nein	36/160 (22,5%)	NA [NA; NA]	24/160 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,93; 2,91] p=0,0862	1,50 [0,94; 2,39] p=0,0893	7,50% [-1,00%; 16,00%] p=0,0842	1,51 [0,90; 2,53] p=0,1195
Ja	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,81; 8,03] p=0,1021	2,20 [0,83; 5,85] p=0,1143	12,50% [-2,20%; 27,20%] p=0,0956	2,25 [0,78; 6,47] p=0,1335
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5423								
Nein	37/158 (23,4%)	NA [NA; NA]	25/164 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,97; 2,98] p=0,0634	1,54 [0,97; 2,43] p=0,0662	8,20% [-0,40%; 16,80%] p=0,0623	1,54 [0,93; 2,56] p=0,0933
Ja	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,72; 8,63] p=0,1404	2,20 [0,74; 6,52] p=0,1549	10,90% [-3,10%; 24,90%] p=0,1258	2,25 [0,71; 7,19] p=0,1696
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,7284								
Nein	36/157 (22,9%)	NA [NA; NA]	23/156 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,96; 3,07] p=0,0645	1,55 [0,97; 2,50] p=0,0678	8,20% [-0,40%; 16,80%] p=0,0625	1,57 [0,93; 2,65] p=0,0913
Ja	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,71; 6,22] p=0,1725	1,87 [0,75; 4,67] p=0,1810	10,00% [-4,20%; 24,30%] p=0,1675	1,88 [0,69; 5,08] p=0,2142
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9363								
2 oder 3	31/140 (22,1%)	NA [NA; NA]	19/140 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,97; 3,39] p=0,0616	1,63 [0,97; 2,75] p=0,0654	8,60% [-0,30%; 17,50%] p=0,0595	1,66 [0,94; 2,93] p=0,0840
1	16/68 (23,5%)	NA [NA; NA]	10/68 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,74; 4,28] p=0,1924	1,60 [0,78; 3,27] p=0,1976	8,80% [-4,30%; 22,00%] p=0,1879	1,61 [0,73; 3,55] p=0,2375

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9016								
I	31/136 (22,8%)	NA [NA; NA]	17/131 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,03; 3,79] p=0,0371	1,76 [1,02; 3,02] p=0,0411	9,80% [0,70%; 18,90%] p=0,0345	1,78 [0,99; 3,22] p=0,0555
II	16/60 (26,7%)	NA [NA; NA]	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,66; 3,62] p=0,3158	1,40 [0,72; 2,71] p=0,3175	7,60% [-7,20%; 22,40%] p=0,3132	1,40 [0,66; 2,95] p=0,3814
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,8959								
≤30%	31/133 (23,3%)	NA [NA; NA]	17/119 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,95; 3,50] p=0,0692	1,63 [0,95; 2,79] p=0,0741	9,00% [-0,50%; 18,60%] p=0,0640	1,68 [0,93; 3,04] p=0,0846
>30% – <60%	8/31 (25,8%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,68; 7,16] p=0,1858	1,89 [0,73; 4,91] p=0,1898	12,20% [-6,30%; 30,60%] p=0,1958	1,83 [0,64; 5,29] p=0,2616
≥60%	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,44; 4,49] p=0,5605	1,33 [0,51; 3,51] p=0,5603	4,80% [-11,10%; 20,70%] p=0,5574	1,30 [0,45; 3,75] p=0,6269
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6828								
Europa	28/128 (21,9%)	NA [NA; NA]	16/128 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,96 [1,00; 3,83] p=0,0472	1,75 [1,00; 3,07] p=0,0515	9,40% [0,20%; 18,50%] p=0,0451	1,82 [0,98; 3,36] p=0,0564
Andere	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,70; 6,18] p=0,1836	1,83 [0,74; 4,56] p=0,1921	10,40% [-4,70%; 25,50%] p=0,1772	1,79 [0,66; 4,85] p=0,2503
Nordamerika	8/32 (25,0%)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,37; 3,79] p=0,7697	1,14 [0,47; 2,78] p=0,7682	3,10% [-17,60%; 23,90%] p=0,7678	1,11 [0,40; 3,05] p=0,8443

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2553								
Hochrisiko	30/123 (24,4%)	NA [NA; NA]	24/131 (18,3%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,79; 2,63] p=0,2383	1,33 [0,83; 2,15] p=0,2397	6,10% [-4,00%; 16,10%] p=0,2376	1,30 [0,76; 2,22] p=0,3377
Standardrisiko	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	5/69 (7,2%)	NA [NA; NA]	2,69 [0,90; 8,12] p=0,0708	2,40 [0,89; 6,45] p=0,0826	10,10% [-0,70%; 21,00%] p=0,0665	2,54 [0,89; 7,20] p=0,0803
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8388								
Niedrig	29/126 (23,0%)	NA [NA; NA]	19/127 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,90; 3,22] p=0,1030	1,54 [0,91; 2,60] p=0,1067	8,10% [-1,60%; 17,70%] p=0,1007	1,55 [0,87; 2,76] p=0,1389
Intermediär	14/52 (26,9%)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	2,37 [0,87; 6,47] p=0,0888	2,00 [0,88; 4,55] p=0,0983	13,50% [-1,80%; 28,70%] p=0,0828	2,02 [0,82; 5,02] p=0,1277
Hoch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,27; 6,55] p=0,7249	1,29 [0,32; 5,26] p=0,7237	3,00% [-13,50%; 19,40%] p=0,7219	1,29 [0,29; 5,78] p=0,7363
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4142								
Männlich	27/116 (23,3%)	NA [NA; NA]	20/122 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,81; 2,95] p=0,1834	1,42 [0,84; 2,39] p=0,1859	6,90% [-3,20%; 17,00%] p=0,1823	1,42 [0,80; 2,54] p=0,2330
Weiblich	20/92 (21,7%)	NA [NA; NA]	9/86 (10,5%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,02; 5,56] p=0,0424	2,08 [1,00; 4,31] p=0,0496	11,30% [0,60%; 21,90%] p=0,0376	2,12 [0,97; 4,67] p=0,0606
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3051								
0	32/114 (28,1%)	NA [NA; NA]	17/118 (14,4%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,20; 4,47] p=0,0110	1,95 [1,15; 3,31] p=0,0134	13,70% [3,30%; 24,10%] p=0,0100	1,97 [1,10; 3,56] p=0,0235
≥1	15/94 (16,0%)	NA [NA; NA]	12/90 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,54; 2,81] p=0,6160	1,20 [0,59; 2,42] p=0,6159	2,60% [-7,60%; 12,80%] p=0,6142	1,21 [0,57; 2,59] p=0,6223

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,7556								
Ja	25/103 (24,3%)	NA [NA; NA]	13/93 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,94; 4,13] p=0,0694	1,74 [0,94; 3,19] p=0,0756	10,30% [-0,60%; 21,20%] p=0,0635	1,75 [0,90; 3,43] p=0,1003
Nein	22/105 (21,0%)	NA [NA; NA]	16/115 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,81; 3,33] p=0,1687	1,51 [0,84; 2,71] p=0,1717	7,00% [-3,00%; 17,10%] p=0,1690	1,52 [0,80; 2,90] p=0,2011
Lymphopenie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3479								
IgG	23/100 (23,0%)	NA [NA; NA]	13/97 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,91; 4,07] p=0,0822	1,72 [0,92; 3,19] p=0,0878	9,60% [-1,10%; 20,30%] p=0,0781	1,73 [0,88; 3,42] p=0,1128
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,22; 3,65] p=0,8712	0,90 [0,27; 3,07] p=0,8704	-1,40% [-17,90%; 15,20%] p=0,8699	0,85 [0,23; 3,16] p=0,8076
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	94/208 (45,2%)	NA [9,36; NA]	18/208 (8,7%)	NA [NA; NA]	9,06 [5,15; 15,97] p<0,0001	5,24 [3,30; 8,32] p<0,0001	36,80% [29,10%; 44,50%] p<0,0001	7,29 [4,39; 12,10] p<0,0001
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9849								
Ja	93/203 (45,8%)	NA [9,36; NA]	18/202 (8,9%)	NA [NA; NA]	8,64 [4,95; 15,09] p<0,0001	5,14 [3,23; 8,19] p<0,0001	36,90% [29,00%; 44,80%] p<0,0001	7,09 [4,27; 11,75] p<0,0001
Nein	1/5 (20,0%)	NA [2,66; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9777								
Nein	90/203 (44,3%)	NA [9,36; NA]	18/198 (9,1%)	NA [NA; NA]	7,96 [4,56; 13,92] p<0,0001	4,88 [3,06; 7,78] p<0,0001	35,20% [27,30%; 43,20%] p<0,0001	6,67 [4,01; 11,07] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Ja	4/5 (80,0%)	9,46 [3,81; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,00% [44,90%; 100,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9779								
Nein	89/200 (44,5%)	NA [9,36; NA]	18/198 (9,1%)	NA [NA; NA]	8,02 [4,58; 14,02] p<0,0001	4,89 [3,07; 7,81] p<0,0001	35,40% [27,40%; 43,40%] p<0,0001	6,72 [4,04; 11,16] p<0,0001
Ja	5/8 (62,5%)	11,22 [2,66; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	62,50% [29,00%; 96,00%] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6083								
Normal	83/184 (45,1%)	NA [9,46; NA]	13/168 (7,7%)	NA [NA; NA]	9,80 [5,19; 18,51] p<0,0001	5,83 [3,38; 10,06] p<0,0001	37,40% [29,10%; 45,60%] p<0,0001	7,91 [4,40; 14,21] p<0,0001
Beeinträchtigt	11/24 (45,8%)	7,88 [5,03; NA]	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]	5,92 [1,72; 20,35] p=0,0031	3,67 [1,45; 9,28] p=0,0061	33,30% [10,90%; 55,70%] p=0,0036	5,79 [2,00; 16,75] p=0,0012
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0858								
≥60 ml/min/1,73 m ²	86/181 (47,5%)	11,50 [8,25; NA]	13/166 (7,8%)	NA [NA; NA]	10,65 [5,63; 20,14] p<0,0001	6,07 [3,52; 10,45] p<0,0001	39,70% [31,30%; 48,00%] p<0,0001	8,54 [4,76; 15,32] p<0,0001
<60 ml/min/1,73 m ²	8/27 (29,6%)	NA [17,18; NA]	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	3,12 [0,90; 10,84] p=0,0681	2,49 [0,91; 6,82] p=0,0760	17,70% [-2,10%; 37,50%] p=0,0795	2,75 [0,90; 8,41] p=0,0765
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9780								
DPd	86/182 (47,3%)	13,04 [8,48; NA]	18/182 (9,9%)	NA [NA; NA]	8,16 [4,63; 14,39] p<0,0001	4,78 [3,00; 7,60] p<0,0001	37,40% [28,90%; 45,80%] p<0,0001	6,63 [3,98; 11,04] p<0,0001

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
PVd	8/26 (30,8%)	NA [6,64; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,80% [13,00%; 48,50%] p=0,0007	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9756								
Nein	84/178 (47,2%)	17,18 [8,48; NA]	18/177 (10,2%)	NA [NA; NA]	7,89 [4,47; 13,95] p<0,0001	4,64 [2,92; 7,38] p<0,0001	37,00% [28,40%; 45,60%] p<0,0001	6,37 [3,82; 10,61] p<0,0001
Ja	10/30 (33,3%)	NA [6,11; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [16,50%; 50,20%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,6172								
Nein	77/164 (47,0%)	NA [8,44; NA]	16/174 (9,2%)	NA [NA; NA]	8,74 [4,80; 15,90] p<0,0001	5,11 [3,11; 8,37] p<0,0001	37,80% [29,00%; 46,50%] p<0,0001	6,83 [3,98; 11,72] p<0,0001
Ja	17/44 (38,6%)	NA [6,41; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	10,07 [2,13; 47,56] p=0,0009	6,57 [1,63; 26,51] p=0,0082	32,80% [16,30%; 49,20%] p<0,0001	9,77 [2,25; 42,41] p=0,0023
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3598								
Weiß	80/157 (51,0%)	9,46 [7,72; NA]	17/157 (10,8%)	NA [NA; NA]	8,56 [4,73; 15,48] p<0,0001	4,71 [2,93; 7,56] p<0,0001	40,10% [30,90%; 49,30%] p<0,0001	6,71 [3,97; 11,35] p<0,0001
Andere	14/51 (27,5%)	NA [NA; NA]	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	18,92 [2,38; 150,35] p=0,0003	14,00 [1,91; 102,55] p=0,0094	25,50% [12,70%; 38,30%] p<0,0001	17,30 [2,27; 131,68] p=0,0059
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2585								
Nein	77/160 (48,1%)	11,50 [8,25; NA]	17/160 (10,6%)	NA [NA; NA]	7,80 [4,32; 14,09] p<0,0001	4,53 [2,81; 7,30] p<0,0001	37,50% [28,40%; 46,60%] p<0,0001	6,44 [3,80; 10,91] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Ja	17/48 (35,4%)	NA [9,46; NA]	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	25,77 [3,26; 203,67] p<0,0001	17,00 [2,35; 122,72] p=0,0050	33,30% [19,20%; 47,50%] p<0,0001	21,01 [2,80; 157,86] p=0,0031
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9811								
Nein	76/158 (48,1%)	11,50 [8,28; NA]	18/164 (11,0%)	NA [NA; NA]	7,52 [4,21; 13,44] p<0,0001	4,38 [2,75; 6,98] p<0,0001	37,10% [28,00%; 46,30%] p<0,0001	6,13 [3,66; 10,27] p<0,0001
Ja	18/50 (36,0%)	NA [8,25; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	36,00% [22,70%; 49,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,2078								
Nein	76/157 (48,4%)	10,71 [8,25; NA]	17/156 (10,9%)	NA [NA; NA]	7,67 [4,24; 13,88] p<0,0001	4,44 [2,76; 7,16] p<0,0001	37,50% [28,30%; 46,70%] p<0,0001	6,28 [3,71; 10,65] p<0,0001
Ja	18/51 (35,3%)	NA [9,46; NA]	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	27,82 [3,54; 218,42] p<0,0001	18,35 [2,54; 132,43] p=0,0039	33,40% [19,70%; 47,00%] p<0,0001	23,27 [3,10; 174,46] p=0,0022
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,0506								
2 oder 3	62/140 (44,3%)	NA [8,80; NA]	7/140 (5,0%)	NA [NA; NA]	15,10 [6,59; 34,63] p<0,0001	8,86 [4,20; 18,67] p<0,0001	39,30% [30,30%; 48,30%] p<0,0001	11,85 [5,42; 25,92] p<0,0001
1	32/68 (47,1%)	13,04 [7,52; NA]	11/68 (16,2%)	NA [NA; NA]	4,61 [2,06; 10,27] p=0,0001	2,91 [1,60; 5,28] p=0,0005	30,90% [16,10%; 45,60%] p<0,0001	4,20 [2,11; 8,36] p<0,0001
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9315								
I	66/136 (48,5%)	11,50 [8,15; NA]	12/131 (9,2%)	NA [NA; NA]	9,35 [4,73; 18,50] p<0,0001	5,30 [3,01; 9,33] p<0,0001	39,40% [29,60%; 49,10%] p<0,0001	7,44 [4,01; 13,79] p<0,0001
II	23/60 (38,3%)	NA [9,36; NA]	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	7,21 [2,52; 20,63] p<0,0001	4,83 [1,96; 11,88] p=0,0006	30,40% [16,40%; 44,40%] p<0,0001	6,37 [2,42; 16,77] p=0,0002

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
III	5/12 (41,7%)	NA [2,10; NA]	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	9,29 [0,90; 95,95] p=0,0411	5,83 [0,79; 43,27] p=0,0845	34,50% [3,50%; 65,50%] p=0,0290	8,36 [0,97; 72,34] p=0,0538
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5156								
≤30%	69/133 (51,9%)	8,80 [6,83; NA]	13/119 (10,9%)	NA [NA; NA]	8,79 [4,50; 17,16] p<0,0001	4,75 [2,77; 8,14] p<0,0001	41,00% [30,80%; 51,10%] p<0,0001	6,96 [3,84; 12,61] p<0,0001
≥60%	14/42 (33,3%)	NA [10,35; NA]	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	20,50 [2,55; 164,89] p=0,0002	14,00 [1,93; 101,72] p=0,0091	31,00% [16,00%; 45,90%] p<0,0001	17,78 [2,33; 135,33] p=0,0055
>30% – <60%	11/31 (35,5%)	NA [9,46; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	5,50 [1,55; 19,47] p=0,0052	3,90 [1,37; 11,13] p=0,0109	26,40% [7,50%; 45,30%] p=0,0061	4,57 [1,45; 14,38] p=0,0094
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2512								
Europa	54/128 (42,2%)	NA [10,05; NA]	13/128 (10,2%)	NA [NA; NA]	6,46 [3,30; 12,64] p<0,0001	4,15 [2,39; 7,23] p<0,0001	32,00% [22,00%; 42,10%] p<0,0001	5,51 [3,00; 10,10] p<0,0001
Andere	21/48 (43,8%)	NA [6,57; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	8,56 [2,65; 27,61] p<0,0001	5,25 [1,95; 14,15] p=0,0010	35,40% [19,40%; 51,50%] p<0,0001	7,00 [2,40; 20,43] p=0,0004
Nordamerika	19/32 (59,4%)	8,15 [4,63; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	45,31 [5,48; 374,68] p<0,0001	19,00 [2,70; 133,58] p=0,0031	56,30% [38,20%; 74,30%] p<0,0001	30,44 [4,05; 228,49] p=0,0009
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8388								
Hochrisiko	55/123 (44,7%)	NA [8,80; NA]	11/131 (8,4%)	NA [NA; NA]	8,82 [4,33; 17,99] p<0,0001	5,33 [2,93; 9,69] p<0,0001	36,30% [26,30%; 46,30%] p<0,0001	7,06 [3,69; 13,51] p<0,0001
Standardrisiko	35/69 (50,7%)	9,36 [6,01; NA]	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	9,12 [3,66; 22,72] p<0,0001	5,00 [2,39; 10,48] p<0,0001	40,60% [26,80%; 54,40%] p<0,0001	7,58 [3,35; 17,11] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8732								
Niedrig	65/126 (51,6%)	9,53 [7,33; NA]	15/127 (11,8%)	NA [NA; NA]	7,96 [4,19; 15,12] p<0,0001	4,37 [2,64; 7,23] p<0,0001	39,80% [29,40%; 50,20%] p<0,0001	6,23 [3,55; 10,95] p<0,0001
Intermediär	20/52 (38,5%)	NA [9,36; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	10,21 [2,80; 37,18] p<0,0001	6,67 [2,11; 21,08] p=0,0012	32,70% [18,00%; 47,40%] p<0,0001	9,13 [2,71; 30,76] p=0,0004
Hoch	9/30 (30,0%)	NA [12,98; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,00% [13,60%; 46,40%] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8760								
Männlich	54/116 (46,6%)	NA [8,28; NA]	11/122 (9,0%)	NA [NA; NA]	8,79 [4,28; 18,04] p<0,0001	5,16 [2,84; 9,37] p<0,0001	37,50% [27,10%; 47,90%] p<0,0001	6,96 [3,63; 13,33] p<0,0001
Weiblich	40/92 (43,5%)	NA [7,10; NA]	7/86 (8,1%)	NA [NA; NA]	8,68 [3,62; 20,85] p<0,0001	5,34 [2,53; 11,28] p<0,0001	35,30% [23,70%; 47,00%] p<0,0001	7,50 [3,35; 16,77] p<0,0001
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2588								
0	50/114 (43,9%)	NA [8,25; NA]	12/118 (10,2%)	NA [NA; NA]	6,90 [3,42; 13,93] p<0,0001	4,31 [2,43; 7,67] p<0,0001	33,70% [23,10%; 44,30%] p<0,0001	5,57 [2,96; 10,47] p<0,0001
≥1	44/94 (46,8%)	10,05 [8,18; NA]	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	12,32 [4,90; 30,98] p<0,0001	7,02 [3,15; 15,66] p<0,0001	40,10% [28,80%; 51,50%] p<0,0001	10,32 [4,39; 24,29] p<0,0001
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0094								
Ja	47/103 (45,6%)	11,50 [8,18; NA]	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	38,19 [8,92; 163,40] p<0,0001	21,22 [5,30; 84,94] p<0,0001	43,50% [33,40%; 53,50%] p<0,0001	30,00 [7,28; 123,65] p<0,0001
Nein	47/105 (44,8%)	NA [8,28; NA]	16/115 (13,9%)	NA [NA; NA]	5,01 [2,61; 9,64] p<0,0001	3,22 [1,95; 5,31] p<0,0001	30,80% [19,40%; 42,30%] p<0,0001	4,28 [2,42; 7,56] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypogammaglobulinämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0634								
IgG	47/100 (47,0%)	11,50 [8,28; NA]	6/97 (6,2%)	NA [NA; NA]	13,45 [5,39; 33,57] p<0,0001	7,60 [3,41; 16,95] p<0,0001	40,80% [29,90%; 51,70%] p<0,0001	11,24 [4,79; 26,34] p<0,0001
Nicht-IgG	10/31 (32,3%)	NA [7,10; NA]	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,86 [0,85; 9,58] p=0,0844	2,26 [0,87; 5,89] p=0,0958	18,00% [-2,20%; 38,10%] p=0,0801	2,90 [0,99; 8,53] p=0,0530
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	101/208 (48,6%)	NA [3,38; NA]	43/208 (20,7%)	NA [NA; NA]	3,77 [2,43; 5,86] p<0,0001	2,35 [1,75; 3,17] p<0,0001	28,10% [19,40%; 36,70%] p<0,0001	2,84 [1,98; 4,06] p<0,0001
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,5116								
Ja	100/203 (49,3%)	5,09 [3,29; NA]	42/202 (20,8%)	NA [NA; NA]	3,70 [2,39; 5,73] p<0,0001	2,37 [1,75; 3,21] p<0,0001	28,50% [19,60%; 37,30%] p<0,0001	2,86 [1,99; 4,11] p<0,0001
Nein	1/5 (20,0%)	NA [3,45; NA]	1/6 (16,7%)	NA [0,36; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	1,23 [0,08; 19,58] p=0,8860
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,2633								
Nein	96/203 (47,3%)	NA [3,45; NA]	40/198 (20,2%)	NA [NA; NA]	3,54 [2,28; 5,52] p<0,0001	2,34 [1,71; 3,20] p<0,0001	27,10% [18,20%; 35,90%] p<0,0001	2,78 [1,92; 4,03] p<0,0001
Ja	5/5 (100,0%)	2,56 [0,49; 3,52]	3/10 (30,0%)	NA [0,20; NA]	NA [NA; NA] NA	3,33 [1,29; 8,59] p=0,0127	70,00% [41,60%; 98,40%] p<0,0001	7,76 [1,44; 41,77] p=0,0170
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,8018								
Nein	95/200 (47,5%)	NA [3,42; NA]	40/198 (20,2%)	NA [NA; NA]	3,57 [2,29; 5,57] p<0,0001	2,35 [1,72; 3,21] p<0,0001	27,30% [18,40%; 36,20%] p<0,0001	2,80 [1,93; 4,06] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Ja	6/8 (75,0%)	3,09 [0,49; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,20; NA]	7,00 [0,86; 56,90] p=0,0652	2,50 [0,89; 6,99] p=0,0806	45,00% [3,70%; 86,30%] p=0,0328	3,43 [0,84; 14,01] p=0,0862
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6129								
Normal	92/184 (50,0%)	4,37 [3,29; NA]	35/168 (20,8%)	NA [NA; NA]	3,80 [2,37; 6,09] p<0,0001	2,40 [1,73; 3,33] p<0,0001	29,20% [19,70%; 38,60%] p<0,0001	2,94 [1,99; 4,35] p<0,0001
Beeinträchtigt	9/24 (37,5%)	NA [2,37; NA]	8/40 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,77; 7,45] p=0,1279	1,88 [0,84; 4,20] p=0,1267	17,50% [-5,50%; 40,50%] p=0,1358	2,04 [0,79; 5,28] p=0,1438
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6939								
≥60 ml/min/1,73 m ²	90/181 (49,7%)	5,09 [3,09; NA]	35/166 (21,1%)	NA [NA; NA]	3,70 [2,31; 5,94] p<0,0001	2,36 [1,70; 3,28] p<0,0001	28,60% [19,10%; 38,20%] p<0,0001	2,87 [1,94; 4,25] p<0,0001
<60 ml/min/1,73 m ²	11/27 (40,7%)	NA [3,06; NA]	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	2,92 [0,98; 8,67] p=0,0506	2,14 [0,99; 4,63] p=0,0535	21,70% [-0,30%; 43,70%] p=0,0534	2,37 [0,95; 5,90] p=0,0641
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9708								
DPd	93/182 (51,1%)	4,24 [3,09; NA]	43/182 (23,6%)	NA [NA; NA]	3,38 [2,16; 5,29] p<0,0001	2,16 [1,61; 2,91] p<0,0001	27,50% [17,90%; 37,00%] p<0,0001	2,58 [1,80; 3,72] p<0,0001
PVd	8/26 (30,8%)	NA [3,45; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,80% [13,00%; 48,50%] p=0,0007	NA [NA; NA] NA
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0798								
Nein	89/178 (50,0%)	4,99 [3,06; NA]	42/177 (23,7%)	NA [NA; NA]	3,21 [2,04; 5,06] p<0,0001	2,11 [1,56; 2,85] p<0,0001	26,30% [16,60%; 35,90%] p<0,0001	2,47 [1,71; 3,57] p<0,0001
Ja	12/30 (40,0%)	NA [3,09; NA]	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	20,00 [2,40; 166,96] p=0,0005	12,40 [1,72; 89,57] p=0,0126	36,80% [18,20%; 55,40%] p=0,0001	17,62 [2,28; 136,00] p=0,0059

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,2946								
Nein	84/164 (51,2%)	4,37 [3,02; NA]	40/174 (23,0%)	NA [NA; NA]	3,52 [2,20; 5,61] p<0,0001	2,23 [1,63; 3,04] p<0,0001	28,20% [18,40%; 38,10%] p<0,0001	2,68 [1,83; 3,91] p<0,0001
Ja	17/44 (38,6%)	NA [3,09; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	6,51 [1,72; 24,64] p=0,0030	4,38 [1,40; 13,73] p=0,0113	29,80% [12,60%; 47,10%] p=0,0007	5,24 [1,53; 17,92] p=0,0083
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2061								
Weiß	81/157 (51,6%)	4,24 [3,06; NA]	38/157 (24,2%)	NA [NA; NA]	3,34 [2,06; 5,40] p<0,0001	2,13 [1,55; 2,92] p<0,0001	27,40% [17,10%; 37,70%] p<0,0001	2,53 [1,72; 3,73] p<0,0001
Andere	20/51 (39,2%)	NA [2,92; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	5,93 [2,01; 17,49] p=0,0006	4,00 [1,63; 9,84] p=0,0025	29,40% [13,70%; 45,10%] p=0,0002	4,97 [1,86; 13,28] p=0,0014
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1545								
Nein	82/160 (51,2%)	4,24 [2,96; NA]	39/160 (24,4%)	NA [NA; NA]	3,26 [2,03; 5,25] p<0,0001	2,10 [1,54; 2,87] p<0,0001	26,90% [16,70%; 37,10%] p<0,0001	2,47 [1,69; 3,63] p<0,0001
Ja	19/48 (39,6%)	NA [3,38; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	7,21 [2,22; 23,35] p=0,0004	4,75 [1,75; 12,93] p=0,0023	31,30% [15,40%; 47,10%] p=0,0001	6,10 [2,07; 17,97] p=0,0010
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0467								
Nein	83/158 (52,5%)	3,71 [2,92; NA]	42/164 (25,6%)	NA [NA; NA]	3,21 [2,01; 5,14] p<0,0001	2,05 [1,52; 2,77] p<0,0001	26,90% [16,70%; 37,20%] p<0,0001	2,43 [1,67; 3,52] p<0,0001
Ja	18/50 (36,0%)	NA [3,61; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	24,19 [3,07; 190,73] p<0,0001	15,84 [2,20; 113,87] p=0,0061	33,70% [19,70%; 47,70%] p<0,0001	20,65 [2,75; 154,90] p=0,0032

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,2280								
Nein	81/157 (51,6%)	3,98 [2,92; NA]	38/156 (24,4%)	NA [NA; NA]	3,31 [2,04; 5,36] p<0,0001	2,12 [1,54; 2,90] p<0,0001	27,20% [16,90%; 37,60%] p<0,0001	2,50 [1,70; 3,69] p<0,0001
Ja	20/51 (39,2%)	NA [3,52; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	6,07 [2,06; 17,86] p=0,0005	4,08 [1,66; 10,04] p=0,0022	29,60% [14,00%; 45,20%] p=0,0002	5,14 [1,92; 13,73] p=0,0011
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,1725								
2 oder 3	69/140 (49,3%)	5,09 [3,38; NA]	25/140 (17,9%)	NA [NA; NA]	4,47 [2,59; 7,71] p<0,0001	2,76 [1,86; 4,09] p<0,0001	31,40% [21,00%; 41,90%] p<0,0001	3,39 [2,14; 5,37] p<0,0001
1	32/68 (47,1%)	NA [2,86; NA]	18/68 (26,5%)	NA [36,93; NA]	2,47 [1,20; 5,07] p=0,0131	1,78 [1,11; 2,84] p=0,0163	20,60% [4,80%; 36,40%] p=0,0108	2,03 [1,13; 3,62] p=0,0171
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,5996								
I	69/136 (50,7%)	4,37 [2,86; NA]	28/131 (21,4%)	NA [NA; NA]	3,79 [2,22; 6,48] p<0,0001	2,37 [1,64; 3,43] p<0,0001	29,40% [18,40%; 40,30%] p<0,0001	2,90 [1,87; 4,51] p<0,0001
II	27/60 (45,0%)	NA [3,29; NA]	14/63 (22,2%)	NA [36,93; NA]	2,86 [1,31; 6,26] p=0,0076	2,02 [1,18; 3,48] p=0,0104	22,80% [6,50%; 39,00%] p=0,0060	2,32 [1,21; 4,44] p=0,0111
III	5/12 (41,7%)	NA [2,50; NA]	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	9,29 [0,90; 95,95] p=0,0411	5,83 [0,79; 43,27] p=0,0845	34,50% [3,50%; 65,50%] p=0,0290	6,64 [0,77; 56,97] p=0,0842
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,7847								
≤30%	68/133 (51,1%)	4,24 [2,86; NA]	25/119 (21,0%)	NA [NA; NA]	3,93 [2,25; 6,87] p<0,0001	2,43 [1,65; 3,58] p<0,0001	30,10% [18,90%; 41,30%] p<0,0001	3,03 [1,91; 4,80] p<0,0001
≥60%	19/42 (45,2%)	NA [2,96; NA]	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	3,03 [1,17; 7,87] p=0,0214	2,11 [1,08; 4,12] p=0,0283	23,80% [4,30%; 43,30%] p=0,0168	2,21 [1,00; 4,89] p=0,0511

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
>30% – <60%	14/31 (45,2%)	NA [2,83; NA]	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	3,20 [1,16; 8,87] p=0,0232	2,21 [1,10; 4,45] p=0,0266	24,70% [3,50%; 45,90%] p=0,0223	2,67 [1,15; 6,19] p=0,0221
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8585								
Europa	48/128 (37,5%)	NA [NA; NA]	18/128 (14,1%)	NA [NA; NA]	3,67 [1,99; 6,77] p<0,0001	2,67 [1,65; 4,32] p<0,0001	23,40% [13,10%; 33,80%] p<0,0001	3,14 [1,82; 5,40] p<0,0001
Andere	29/48 (60,4%)	3,02 [2,79; NA]	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	5,13 [2,11; 12,47] p=0,0002	2,64 [1,50; 4,65] p=0,0008	37,50% [19,30%; 55,70%] p<0,0001	3,23 [1,61; 6,49] p=0,0010
Nordamerika	24/32 (75,0%)	2,43 [1,94; 2,79]	14/32 (43,8%)	36,93 [6,74; NA]	3,86 [1,33; 11,16] p=0,0116	1,71 [1,10; 2,66] p=0,0166	31,30% [8,40%; 54,10%] p=0,0073	2,45 [1,23; 4,90] p=0,0112
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytopenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8647								
Hochrisiko	60/123 (48,8%)	NA [2,86; NA]	26/131 (19,8%)	NA [NA; NA]	3,85 [2,21; 6,71] p<0,0001	2,46 [1,67; 3,63] p<0,0001	28,90% [17,80%; 40,10%] p<0,0001	2,90 [1,83; 4,61] p<0,0001
Standardrisiko	35/69 (50,7%)	3,98 [2,96; NA]	16/69 (23,2%)	NA [NA; NA]	3,41 [1,64; 7,09] p=0,0008	2,19 [1,34; 3,56] p=0,0017	27,50% [12,10%; 43,00%] p=0,0005	2,74 [1,51; 4,96] p=0,0009
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3212								
Niedrig	61/126 (48,4%)	NA [3,02; NA]	22/127 (17,3%)	NA [NA; NA]	4,48 [2,52; 7,98] p<0,0001	2,79 [1,83; 4,26] p<0,0001	31,10% [20,20%; 42,00%] p<0,0001	3,49 [2,14; 5,69] p<0,0001
Intermediär	25/52 (48,1%)	NA [2,99; NA]	15/52 (28,8%)	NA [36,93; NA]	2,28 [1,02; 5,13] p=0,0449	1,67 [1,00; 2,78] p=0,0505	19,20% [0,90%; 37,60%] p=0,0398	1,91 [1,01; 3,64] p=0,0480
Hoch	15/30 (50,0%)	3,71 [2,60; NA]	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	3,83 [1,22; 12,09] p=0,0198	2,42 [1,09; 5,36] p=0,0301	29,30% [6,10%; 52,50%] p=0,0132	2,53 [0,98; 6,54] p=0,0555

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3377								
Männlich	51/116 (44,0%)	NA [3,52; NA]	19/122 (15,6%)	NA [NA; NA]	4,25 [2,31; 7,84] p<0,0001	2,82 [1,78; 4,48] p<0,0001	28,40% [17,30%; 39,50%] p<0,0001	3,34 [1,97; 5,67] p<0,0001
Weiblich	50/92 (54,3%)	3,42 [2,73; NA]	24/86 (27,9%)	NA [36,93; NA]	3,08 [1,65; 5,74] p=0,0004	1,95 [1,32; 2,87] p=0,0008	26,40% [12,50%; 40,40%] p=0,0002	2,36 [1,45; 3,85] p=0,0006
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2476								
0	60/114 (52,6%)	3,71 [3,09; NA]	22/118 (18,6%)	NA [NA; NA]	4,85 [2,68; 8,76] p<0,0001	2,82 [1,86; 4,28] p<0,0001	34,00% [22,40%; 45,50%] p<0,0001	3,50 [2,14; 5,72] p<0,0001
≥1	41/94 (43,6%)	NA [2,92; NA]	21/90 (23,3%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,34; 4,80] p=0,0037	1,87 [1,21; 2,90] p=0,0053	20,30% [7,00%; 33,60%] p=0,0028	2,13 [1,25; 3,61] p=0,0051
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,1606								
Ja	54/103 (52,4%)	3,98 [2,86; NA]	17/93 (18,3%)	NA [NA; NA]	4,93 [2,56; 9,46] p<0,0001	2,87 [1,80; 4,58] p<0,0001	34,10% [21,70%; 46,60%] p<0,0001	3,79 [2,19; 6,55] p<0,0001
Nein	47/105 (44,8%)	NA [3,42; NA]	26/115 (22,6%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,55; 4,96] p=0,0005	1,98 [1,33; 2,95] p=0,0008	22,20% [10,00%; 34,40%] p=0,0004	2,18 [1,35; 3,53] p=0,0015
Übelkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2840								
IgG	47/100 (47,0%)	NA [3,09; NA]	22/97 (22,7%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,63; 5,60] p=0,0004	2,07 [1,36; 3,16] p=0,0007	24,30% [11,50%; 37,20%] p=0,0002	2,47 [1,49; 4,11] p=0,0005
Nicht-IgG	11/31 (35,5%)	NA [3,38; NA]	9/35 (25,7%)	NA [36,93; NA]	1,59 [0,55; 4,57] p=0,3923	1,38 [0,66; 2,88] p=0,3914	9,80% [-12,40%; 32,00%] p=0,3886	1,42 [0,58; 3,43] p=0,4399

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,90] p=0,0202	0,20 [0,05; 0,90] p=0,0363	-3,80% [-7,00%; -0,60%] p=0,0187	0,20 [0,04; 0,91] p=0,0372
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9927								
Ja	2/203 (1,0%)	NA [NA; NA]	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,05; 1,00] p=0,0319	0,22 [0,05; 1,01] p=0,0516	-3,50% [-6,60%; -0,30%] p=0,0310	0,22 [0,05; 1,02] p=0,0531
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [4,27; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-46,50%; 13,20%] p=0,2733	NA [NA; NA] p=0,9985
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9997								
Nein	2/203 (1,0%)	NA [NA; NA]	10/198 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,86] p=0,0170	0,20 [0,04; 0,88] p=0,0334	-4,10% [-7,40%; -0,70%] p=0,0170	0,20 [0,04; 0,89] p=0,0346
Ja	0/5 (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
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9996								
Nein	2/200 (1,0%)	NA [NA; NA]	10/198 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,88] p=0,0183	0,20 [0,04; 0,89] p=0,0350	-4,10% [-7,40%; -0,70%] p=0,0177	0,20 [0,04; 0,90] p=0,0363
Ja	0/8 (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
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9996								
≥60 ml/min/1,73 m ²	2/181 (1,1%)	NA [NA; NA]	10/166 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,04; 0,81] p=0,0124	0,18 [0,04; 0,82] p=0,0270	-4,90% [-8,80%; -1,00%] p=0,0141	0,18 [0,04; 0,84] p=0,0290

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
<60 ml/min/1,73 m ²	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9929								
DPd	2/182 (1,1%)	NA [NA; NA]	9/182 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,04; 1,00] p=0,0323	0,22 [0,05; 1,01] p=0,0522	-3,80% [-7,30%; -0,40%] p=0,0310	0,22 [0,05; 1,02] p=0,0527
PVd	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,80% [-11,20%; 3,50%] p=0,3078	NA [NA; NA] p=0,9984
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9996								
Nein	2/178 (1,1%)	NA [NA; NA]	10/177 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,88] p=0,0185	0,20 [0,04; 0,90] p=0,0353	-4,50% [-8,30%; -0,80%] p=0,0176	0,20 [0,04; 0,90] p=0,0356
Ja	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,9996								
Nein	2/164 (1,2%)	NA [NA; NA]	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,04; 0,94] p=0,0248	0,21 [0,05; 0,95] p=0,0432	-4,50% [-8,40%; -0,70%] p=0,0210	0,21 [0,05; 0,95] p=0,0427
Ja	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9995								
Weiß	2/157 (1,3%)	NA [NA; NA]	10/157 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,88] p=0,0187	0,20 [0,04; 0,90] p=0,0357	-5,10% [-9,30%; -0,90%] p=0,0175	0,20 [0,04; 0,90] p=0,0360
Andere	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9940								
Nein	2/160 (1,3%)	NA [NA; NA]	9/160 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,04; 1,00] p=0,0320	0,22 [0,05; 1,01] p=0,0519	-4,40% [-8,30%; -0,40%] p=0,0305	0,22 [0,05; 1,02] p=0,0538
Ja	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10% [-6,10%; 2,00%] p=0,3122	NA [NA; NA] p=0,9975
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9939								
Nein	2/158 (1,3%)	NA [NA; NA]	9/164 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,05; 1,04] p=0,0374	0,23 [0,05; 1,05] p=0,0580	-4,20% [-8,10%; -0,30%] p=0,0337	0,23 [0,05; 1,06] p=0,0590
Ja	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,30% [-6,70%; 2,10%] p=0,3117	NA [NA; NA] p=0,9975
Grippeähnliche Erkrankung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9934								
Nein	2/157 (1,3%)	NA [NA; NA]	8/156 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,05; 1,14] p=0,0529	0,25 [0,05; 1,15] p=0,0751	-3,90% [-7,70%; 0,00%] p=0,0516	0,25 [0,05; 1,16] p=0,0766
Ja	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,80% [-9,10%; 1,40%] p=0,1492	NA [NA; NA] p=0,9964
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	23/208 (11,1%)	NA [NA; NA]	52/208 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,22; 0,64] p=0,0002	0,44 [0,28; 0,69] p=0,0004	-14,00% [-21,30%; -6,70%] p=0,0002	0,39 [0,24; 0,64] p=0,0002
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,3460								
Ja	22/203 (10,8%)	NA [NA; NA]	51/202 (25,2%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,21; 0,62] p=0,0002	0,43 [0,27; 0,68] p=0,0003	-14,40% [-21,80%; -7,00%] p=0,0001	0,38 [0,23; 0,62] p=0,0001

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	1/5 (20,0%)	NA [5,09; NA]	1/6 (16,7%)	NA [7,79; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	1,44 [0,09; 23,24] p=0,7958
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,5767								
Nein	22/203 (10,8%)	NA [NA; NA]	50/198 (25,3%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,21; 0,62] p=0,0002	0,43 [0,27; 0,68] p=0,0003	-14,40% [-21,80%; -7,00%] p=0,0001	0,39 [0,23; 0,64] p=0,0002
Ja	1/5 (20,0%)	NA [33,87; NA]	2/10 (20,0%)	NA [5,68; NA]	1,00 [0,07; 14,64] p=1,0000	1,00 [0,12; 8,56] p=1,0000	0,00% [-42,90%; 42,90%] p=1,0000	0,43 [0,03; 5,54] p=0,5153
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,2759								
Nein	21/200 (10,5%)	NA [NA; NA]	50/198 (25,3%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,20; 0,60] p=0,0001	0,42 [0,26; 0,67] p=0,0003	-14,80% [-22,10%; -7,40%] p<0,0001	0,37 [0,22; 0,62] p=0,0001
Ja	2/8 (25,0%)	NA [5,09; NA]	2/10 (20,0%)	NA [5,68; NA]	1,33 [0,14; 12,37] p=0,8054	1,25 [0,22; 7,02] p=0,7999	5,00% [-33,90%; 43,90%] p=0,8012	0,94 [0,12; 7,20] p=0,9496
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6796								
Normal	21/184 (11,4%)	NA [NA; NA]	46/168 (27,4%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,19; 0,60] p=0,0001	0,42 [0,26; 0,67] p=0,0003	-16,00% [-24,10%; -7,80%] p=0,0001	0,37 [0,22; 0,62] p=0,0002
Beeinträchtigt	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	6/40 (15,0%)	NA [35,61; NA]	0,52 [0,10; 2,79] p=0,4386	0,56 [0,12; 2,54] p=0,4479	-6,70% [-22,30%; 9,00%] p=0,4036	0,50 [0,10; 2,49] p=0,3959
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7505								
≥60 ml/min/1,73 m ²	19/181 (10,5%)	NA [NA; NA]	41/166 (24,7%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,20; 0,65] p=0,0005	0,42 [0,26; 0,70] p=0,0008	-14,20% [-22,10%; -6,30%] p=0,0005	0,39 [0,22; 0,67] p=0,0006

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
<60 ml/min/1,73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	11/42 (26,2%)	NA [34,92; NA]	0,49 [0,14; 1,74] p=0,2670	0,57 [0,20; 1,60] p=0,2816	-11,40% [-30,30%; 7,50%] p=0,2376	0,50 [0,16; 1,57] p=0,2349
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,5884								
DPd	21/182 (11,5%)	NA [NA; NA]	49/182 (26,9%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,20; 0,62] p=0,0002	0,43 [0,27; 0,68] p=0,0004	-15,40% [-23,30%; -7,40%] p=0,0001	0,38 [0,22; 0,63] p=0,0002
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,10; 4,18] p=0,6413	0,67 [0,12; 3,67] p=0,6411	-3,80% [-19,80%; 12,10%] p=0,6373	0,66 [0,11; 3,96] p=0,6507
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9241								
Nein	21/178 (11,8%)	NA [NA; NA]	47/177 (26,6%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,21; 0,65] p=0,0004	0,44 [0,28; 0,71] p=0,0007	-14,80% [-22,80%; -6,70%] p=0,0003	0,39 [0,23; 0,66] p=0,0004
Ja	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,07; 2,08] p=0,2503	0,41 [0,09; 1,97] p=0,2673	-9,50% [-25,20%; 6,30%] p=0,2383	0,40 [0,08; 2,07] p=0,2748
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,3546								
Nein	16/164 (9,8%)	NA [NA; NA]	44/174 (25,3%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,17; 0,59] p=0,0002	0,39 [0,23; 0,66] p=0,0004	-15,50% [-23,40%; -7,60%] p=0,0001	0,34 [0,19; 0,59] p=0,0002
Ja	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,20; 1,91] p=0,4002	0,68 [0,27; 1,68] p=0,3994	-7,60% [-25,50%; 10,30%] p=0,4038	0,68 [0,24; 1,87] p=0,4504
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5609								
Weiß	20/157 (12,7%)	NA [NA; NA]	47/157 (29,9%)	NA [36,47; NA]	0,34 [0,19; 0,61] p=0,0002	0,43 [0,27; 0,68] p=0,0004	-17,20% [-26,10%; -8,30%] p=0,0001	0,36 [0,21; 0,61] p=0,0002

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Andere	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,13; 2,54] p=0,4636	0,60 [0,15; 2,38] p=0,4674	-3,90% [-14,30%; 6,50%] p=0,4602	0,59 [0,14; 2,47] p=0,4698
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,2992								
Nein	21/160 (13,1%)	NA [NA; NA]	43/160 (26,9%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,23; 0,73] p=0,0021	0,49 [0,30; 0,78] p=0,0030	-13,80% [-22,40%; -5,10%] p=0,0018	0,44 [0,26; 0,74] p=0,0021
Ja	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	9/48 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,92] p=0,0257	0,22 [0,05; 0,97] p=0,0462	-14,60% [-27,00%; -2,20%] p=0,0212	0,20 [0,04; 0,91] p=0,0369
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6097								
Nein	20/158 (12,7%)	NA [NA; NA]	44/164 (26,8%)	NA [36,47; NA]	0,40 [0,22; 0,71] p=0,0015	0,47 [0,29; 0,76] p=0,0022	-14,20% [-22,70%; -5,60%] p=0,0011	0,41 [0,24; 0,70] p=0,0011
Ja	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,07; 1,16] p=0,0682	0,33 [0,09; 1,17] p=0,0855	-12,20% [-25,30%; 1,00%] p=0,0696	0,31 [0,08; 1,16] p=0,0825
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,6619								
Nein	20/157 (12,7%)	NA [NA; NA]	43/156 (27,6%)	NA [36,47; NA]	0,38 [0,21; 0,69] p=0,0011	0,46 [0,28; 0,75] p=0,0017	-14,80% [-23,60%; -6,10%] p=0,0009	0,41 [0,24; 0,70] p=0,0010
Ja	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,08; 1,18] p=0,0721	0,34 [0,10; 1,18] p=0,0902	-11,40% [-23,60%; 0,70%] p=0,0651	0,31 [0,08; 1,14] p=0,0783
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,1658								
2 oder 3	17/140 (12,1%)	NA [NA; NA]	30/140 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,27; 0,97] p=0,0380	0,57 [0,33; 0,98] p=0,0418	-9,30% [-18,00%; -0,60%] p=0,0362	0,50 [0,28; 0,91] p=0,0234

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
I	6/68 (8,8%)	NA [NA; NA]	22/68 (32,4%)	NA [34,92; NA]	0,20 [0,08; 0,54] p=0,0007	0,27 [0,12; 0,63] p=0,0024	-23,50% [-36,50%; -10,50%] p=0,0004	0,24 [0,10; 0,59] p=0,0020
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6449								
I	15/136 (11,0%)	NA [NA; NA]	33/131 (25,2%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,19; 0,72] p=0,0026	0,44 [0,25; 0,77] p=0,0039	-14,20% [-23,30%; -5,10%] p=0,0023	0,40 [0,22; 0,73] p=0,0032
II	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	18/63 (28,6%)	NA [35,61; NA]	0,33 [0,13; 0,86] p=0,0204	0,41 [0,18; 0,91] p=0,0279	-16,90% [-30,70%; -3,10%] p=0,0163	0,34 [0,14; 0,83] p=0,0175
III	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/14 (7,1%)	NA [20,07; NA]	1,18 [0,07; 21,18] p=0,9113	1,17 [0,08; 16,72] p=0,9096	1,20% [-19,50%; 21,80%] p=0,9100	1,08 [0,07; 17,30] p=0,9565
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,5074								
≤30%	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	32/119 (26,9%)	NA [36,47; NA]	0,29 [0,15; 0,59] p=0,0004	0,36 [0,20; 0,66] p=0,0009	-17,10% [-26,50%; -7,70%] p=0,0004	0,32 [0,17; 0,61] p=0,0005
>30% – <60%	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	12/44 (27,3%)	NA [35,61; NA]	0,64 [0,21; 1,94] p=0,4323	0,71 [0,30; 1,69] p=0,4374	-7,90% [-27,10%; 11,20%] p=0,4176	0,66 [0,25; 1,77] p=0,4111
≥60%	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,08; 1,33] p=0,1079	0,38 [0,11; 1,32] p=0,1259	-11,90% [-26,10%; 2,30%] p=0,1004	0,34 [0,09; 1,27] p=0,1089
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9282								
Europa	13/128 (10,2%)	NA [NA; NA]	32/128 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,17; 0,68] p=0,0018	0,41 [0,22; 0,74] p=0,0031	-14,80% [-24,00%; -5,70%] p=0,0015	0,37 [0,20; 0,71] p=0,0028
Andere	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	11/48 (22,9%)	NA [36,47; NA]	0,48 [0,16; 1,43] p=0,1836	0,55 [0,22; 1,36] p=0,1921	-10,40% [-25,50%; 4,70%] p=0,1772	0,49 [0,18; 1,32] p=0,1570

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nordamerika	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	9/32 (28,1%)	NA [19,65; NA]	0,36 [0,10; 1,34] p=0,1232	0,44 [0,15; 1,30] p=0,1378	-15,60% [-35,00%; 3,70%] p=0,1133	0,35 [0,11; 1,15] p=0,0848
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3180								
Hochrisiko	12/123 (9,8%)	NA [NA; NA]	33/131 (25,2%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,16; 0,66] p=0,0013	0,39 [0,21; 0,71] p=0,0024	-15,40% [-24,50%; -6,30%] p=0,0009	0,33 [0,17; 0,65] p=0,0012
Standardrisiko	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	17/69 (24,6%)	NA [36,47; NA]	0,52 [0,22; 1,23] p=0,1345	0,59 [0,29; 1,19] p=0,1408	-10,10% [-23,30%; 3,00%] p=0,1299	0,55 [0,25; 1,21] p=0,1368
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,1300								
Niedrig	17/126 (13,5%)	NA [NA; NA]	30/127 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,26; 0,97] p=0,0387	0,57 [0,33; 0,98] p=0,0427	-10,10% [-19,60%; -0,60%] p=0,0365	0,53 [0,29; 0,96] p=0,0364
Intermediär	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	18/52 (34,6%)	NA [27,57; NA]	0,12 [0,03; 0,42] p=0,0003	0,17 [0,05; 0,53] p=0,0025	-28,80% [-43,20%; -14,40%] p<0,0001	0,14 [0,04; 0,47] p=0,0015
Hoch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,14; 3,42] p=0,6552	0,72 [0,18; 2,96] p=0,6542	-3,80% [-20,30%; 12,70%] p=0,6526	0,64 [0,14; 2,88] p=0,5629
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0886								
Männlich	15/116 (12,9%)	NA [NA; NA]	25/122 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,29; 1,16] p=0,1197	0,63 [0,35; 1,14] p=0,1245	-7,60% [-17,00%; 1,90%] p=0,1154	0,58 [0,30; 1,09] p=0,0922
Weiblich	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	27/86 (31,4%)	NA [34,92; NA]	0,21 [0,09; 0,49] p=0,0001	0,28 [0,13; 0,58] p=0,0006	-22,70% [-34,10%; -11,30%] p<0,0001	0,24 [0,11; 0,53] p=0,0004
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6767								
0	14/114 (12,3%)	NA [NA; NA]	29/118 (24,6%)	NA [36,47; NA]	0,43 [0,21; 0,86] p=0,0162	0,50 [0,28; 0,90] p=0,0198	-12,30% [-22,10%; -2,50%] p=0,0142	0,43 [0,23; 0,81] p=0,0094

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥1	9/94 (9,6%)	NA [NA; NA]	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,13; 0,71] p=0,0044	0,38 [0,18; 0,77] p=0,0071	-16,00% [-26,80%; -5,20%] p=0,0037	0,34 [0,16; 0,74] p=0,0068
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5027								
Nein	12/105 (11,4%)	NA [NA; NA]	34/115 (29,6%)	NA [35,61; NA]	0,31 [0,15; 0,63] p=0,0010	0,39 [0,21; 0,71] p=0,0020	-18,10% [-28,50%; -7,80%] p=0,0006	0,34 [0,18; 0,67] p=0,0015
Ja	11/103 (10,7%)	NA [NA; NA]	18/93 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,22; 1,12] p=0,0884	0,55 [0,28; 1,11] p=0,0939	-8,70% [-18,70%; 1,30%] p=0,0891	0,49 [0,23; 1,04] p=0,0619
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1102								
IgG	14/100 (14,0%)	NA [NA; NA]	26/97 (26,8%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,22; 0,92] p=0,0259	0,52 [0,29; 0,94] p=0,0300	-12,80% [-23,90%; -1,70%] p=0,0242	0,47 [0,25; 0,91] p=0,0242
Nicht-IgG	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	12/35 (34,3%)	35,61 [19,29; NA]	0,06 [0,01; 0,53] p=0,0017	0,09 [0,01; 0,68] p=0,0194	-31,10% [-48,00%; -14,10%] p=0,0003	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0138
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	63/208 (30,3%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,14; 0,42] p<0,0001	0,32 [0,20; 0,51] p<0,0001	-20,70% [-28,00%; - 13,30%] p<0,0001	0,28 [0,17; 0,46] p<0,0001
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9865								
Ja	20/203 (9,9%)	NA [NA; NA]	61/202 (30,2%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,15; 0,44] p<0,0001	0,33 [0,20; 0,52] p<0,0001	-20,30% [-27,90%; - 12,80%] p<0,0001	0,29 [0,17; 0,47] p<0,0001
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [2,20; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833	NA [NA; NA] p=0,9977

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9851								
Nein	20/203 (9,9%)	NA [NA; NA]	61/198 (30,8%)	NA [37,09; NA]	0,24 [0,14; 0,43] p<0,0001	0,32 [0,20; 0,51] p<0,0001	-21,00% [-28,60%; - 13,30%] p<0,0001	0,28 [0,17; 0,47] p<0,0001
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [10,71; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9978
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9818								
Nein	20/200 (10,0%)	NA [NA; NA]	61/198 (30,8%)	NA [37,09; NA]	0,25 [0,14; 0,43] p<0,0001	0,33 [0,20; 0,52] p<0,0001	-20,80% [-28,50%; - 13,20%] p<0,0001	0,28 [0,17; 0,47] p<0,0001
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [10,71; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9977
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3506								
Normal	16/184 (8,7%)	NA [NA; NA]	50/168 (29,8%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,12; 0,41] p<0,0001	0,29 [0,17; 0,49] p<0,0001	-21,10% [-29,10%; - 13,00%] p<0,0001	0,26 [0,15; 0,45] p<0,0001
Beeinträchtigt	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	13/40 (32,5%)	NA [15,97; NA]	0,41 [0,12; 1,47] p=0,1683	0,51 [0,19; 1,39] p=0,1905	-15,80% [-36,60%; 5,00%] p=0,1359	0,47 [0,15; 1,45] p=0,1890
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3635								
≥60 ml/min/1,73 m ²	18/181 (9,9%)	NA [NA; NA]	58/166 (34,9%)	NA [37,09; NA]	0,21 [0,12; 0,37] p<0,0001	0,28 [0,17; 0,46] p<0,0001	-25,00% [-33,50%; - 16,50%] p<0,0001	0,25 [0,15; 0,43] p<0,0001
<60 ml/min/1,73 m ²	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,11; 3,29] p=0,5489	0,62 [0,13; 2,98] p=0,5529	-4,50% [-18,40%; 9,40%] p=0,5263	0,51 [0,10; 2,64] p=0,4228

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1775								
DPd	17/182 (9,3%)	NA [NA; NA]	59/182 (32,4%)	NA [37,09; NA]	0,21 [0,12; 0,39] p<0,0001	0,29 [0,17; 0,47] p<0,0001	-23,10% [-31,10%; - 15,10%] p<0,0001	0,25 [0,14; 0,42] p<0,0001
PVd	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,14; 3,58] p=0,6874	0,75 [0,19; 3,03] p=0,6860	-3,80% [-22,40%; 14,70%] p=0,6840	0,78 [0,17; 3,49] p=0,7473
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2717								
Nein	17/178 (9,6%)	NA [NA; NA]	58/177 (32,8%)	NA [37,09; NA]	0,22 [0,12; 0,39] p<0,0001	0,29 [0,18; 0,48] p<0,0001	-23,20% [-31,40%; - 15,10%] p<0,0001	0,25 [0,15; 0,43] p<0,0001
Ja	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,13; 2,67] p=0,4820	0,62 [0,16; 2,37] p=0,4846	-6,10% [-22,90%; 10,70%] p=0,4751	0,61 [0,14; 2,56] p=0,4975
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,2179								
Nein	19/164 (11,6%)	NA [NA; NA]	55/174 (31,6%)	NA [37,09; NA]	0,28 [0,16; 0,50] p<0,0001	0,37 [0,23; 0,59] p<0,0001	-20,00% [-28,50%; - 11,60%] p<0,0001	0,32 [0,19; 0,54] p<0,0001
Ja	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [28,65; NA]	0,08 [0,01; 0,64] p=0,0038	0,10 [0,01; 0,74] p=0,0240	-21,30% [-36,20%; -6,30%] p=0,0052	0,09 [0,01; 0,70] p=0,0219
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9804								
Weiß	20/157 (12,7%)	NA [NA; NA]	49/157 (31,2%)	NA [37,09; NA]	0,32 [0,18; 0,57] p<0,0001	0,41 [0,26; 0,65] p=0,0002	-18,50% [-27,40%; -9,50%] p<0,0001	0,36 [0,21; 0,60] p=0,0001
Andere	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	14/51 (27,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-27,50% [-39,70%; - 15,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9905

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1497								
Nein	14/160 (8,8%)	NA [NA; NA]	53/160 (33,1%)	NA [37,09; NA]	0,19 [0,10; 0,37] p<0,0001	0,26 [0,15; 0,46] p<0,0001	-24,40% [-32,90%; - 15,90%] p<0,0001	0,23 [0,13; 0,41] p<0,0001
Ja	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,18; 1,64] p=0,2758	0,60 [0,24; 1,52] p=0,2815	-8,30% [-23,10%; 6,50%] p=0,2703	0,57 [0,21; 1,57] p=0,2758
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2524								
Nein	15/158 (9,5%)	NA [NA; NA]	55/164 (33,5%)	NA [37,09; NA]	0,21 [0,11; 0,39] p<0,0001	0,28 [0,17; 0,48] p<0,0001	-24,00% [-32,60%; - 15,50%] p<0,0001	0,24 [0,14; 0,43] p<0,0001
Ja	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,15; 1,66] p=0,2541	0,55 [0,19; 1,56] p=0,2605	-8,20% [-22,30%; 5,90%] p=0,2557	0,53 [0,17; 1,62] p=0,2641
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,2572								
Nein	14/157 (8,9%)	NA [NA; NA]	51/156 (32,7%)	NA [37,09; NA]	0,20 [0,11; 0,38] p<0,0001	0,27 [0,16; 0,47] p<0,0001	-23,80% [-32,40%; - 15,20%] p<0,0001	0,23 [0,13; 0,42] p<0,0001
Ja	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,15; 1,29] p=0,1325	0,51 [0,21; 1,25] p=0,1426	-11,30% [-25,80%; 3,20%] p=0,1254	0,48 [0,18; 1,29] p=0,1466
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,2947								
2 oder 3	11/140 (7,9%)	NA [NA; NA]	41/140 (29,3%)	NA [37,09; NA]	0,21 [0,10; 0,42] p<0,0001	0,27 [0,14; 0,50] p<0,0001	-21,40% [-30,20%; - 12,70%] p<0,0001	0,23 [0,12; 0,44] p<0,0001
1	9/68 (13,2%)	NA [NA; NA]	22/68 (32,4%)	NA [29,96; NA]	0,32 [0,13; 0,76] p=0,0081	0,41 [0,20; 0,82] p=0,0122	-19,10% [-32,80%; -5,40%] p=0,0064	0,39 [0,18; 0,85] p=0,0173

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,3392								
I	14/136 (10,3%)	NA [NA; NA]	47/131 (35,9%)	NA [37,09; NA]	0,20 [0,11; 0,40] p<0,0001	0,29 [0,17; 0,50] p<0,0001	-25,60% [-35,30%; - 15,90%] p<0,0001	0,25 [0,14; 0,45] p<0,0001
II	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	14/63 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,08; 0,81] p=0,0151	0,30 [0,10; 0,86] p=0,0251	-15,60% [-27,60%; -3,50%] p=0,0114	0,27 [0,09; 0,81] p=0,0200
III	2/12 (16,7%)	NA [5,39; NA]	2/14 (14,3%)	NA [10,35; NA]	1,20 [0,14; 10,12] p=0,8693	1,17 [0,19; 7,07] p=0,8668	2,40% [-25,60%; 30,30%] p=0,8673	1,18 [0,17; 8,35] p=0,8710
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,8475								
≤30%	12/133 (9,0%)	NA [NA; NA]	37/119 (31,1%)	NA [37,09; NA]	0,22 [0,11; 0,45] p<0,0001	0,29 [0,16; 0,53] p<0,0001	-22,10% [-31,70%; - 12,40%] p<0,0001	0,26 [0,14; 0,50] p<0,0001
>30% – <60%	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	14/44 (31,8%)	NA [16,49; NA]	0,32 [0,09; 1,08] p=0,0606	0,41 [0,15; 1,11] p=0,0804	-18,90% [-37,00%; -0,80%] p=0,0409	0,33 [0,11; 1,01] p=0,0523
≥60%	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,11; 1,37] p=0,1338	0,44 [0,15; 1,33] p=0,1475	-11,90% [-27,20%; 3,40%] p=0,1262	0,41 [0,13; 1,32] p=0,1335
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4019								
Europa	12/128 (9,4%)	NA [NA; NA]	42/128 (32,8%)	NA [37,09; NA]	0,21 [0,10; 0,43] p<0,0001	0,29 [0,16; 0,52] p<0,0001	-23,40% [-33,00%; - 13,90%] p<0,0001	0,25 [0,13; 0,48] p<0,0001
Andere	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,16; 1,43] p=0,1836	0,55 [0,22; 1,36] p=0,1921	-10,40% [-25,50%; 4,70%] p=0,1772	0,48 [0,18; 1,30] p=0,1488

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nordamerika	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	10/32 (31,3%)	NA [16,49; NA]	0,15 [0,03; 0,74] p=0,0110	0,20 [0,05; 0,84] p=0,0281	-25,00% [-43,10%; -6,90%] p=0,0068	0,17 [0,04; 0,79] p=0,0233
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4725								
Hochrisiko	13/123 (10,6%)	NA [NA; NA]	36/131 (27,5%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,16; 0,62] p=0,0007	0,39 [0,21; 0,69] p=0,0014	-16,90% [-26,30%; -7,50%] p=0,0004	0,34 [0,18; 0,65] p=0,0010
Standardrisiko	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	25/69 (36,2%)	NA [23,39; NA]	0,17 [0,06; 0,44] p=0,0001	0,24 [0,10; 0,55] p=0,0007	-27,50% [-40,70%; - 14,40%] p<0,0001	0,21 [0,09; 0,52] p=0,0007
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,7516								
Niedrig	13/126 (10,3%)	NA [NA; NA]	44/127 (34,6%)	NA [37,09; NA]	0,22 [0,11; 0,43] p<0,0001	0,30 [0,17; 0,53] p<0,0001	-24,30% [-34,20%; - 14,50%] p<0,0001	0,26 [0,14; 0,48] p<0,0001
Intermediär	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	16/52 (30,8%)	NA [19,78; NA]	0,24 [0,08; 0,71] p=0,0075	0,31 [0,12; 0,79] p=0,0140	-21,20% [-36,00%; -6,30%] p=0,0053	0,29 [0,11; 0,79] p=0,0159
Hoch	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,10; 4,00] p=0,6151	0,64 [0,12; 3,58] p=0,6155	-3,70% [-17,90%; 10,60%] p=0,6125	0,61 [0,10; 3,63] p=0,5842
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9267								
Weiblich	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	33/86 (38,4%)	37,09 [27,80; NA]	0,22 [0,10; 0,47] p<0,0001	0,31 [0,17; 0,58] p=0,0002	-26,40% [-38,60%; - 14,20%] p<0,0001	0,28 [0,14; 0,56] p=0,0003
Männlich	9/116 (7,8%)	NA [NA; NA]	30/122 (24,6%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,12; 0,57] p=0,0005	0,32 [0,16; 0,64] p=0,0012	-16,80% [-25,90%; -7,80%] p=0,0003	0,28 [0,13; 0,58] p=0,0007

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5174								
0	14/114 (12,3%)	NA [NA; NA]	39/118 (33,1%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,14; 0,56] p=0,0002	0,37 [0,21; 0,65] p=0,0005	-20,80% [-31,20%; - 10,40%] p<0,0001	0,32 [0,17; 0,60] p=0,0003
≥1	6/94 (6,4%)	NA [NA; NA]	24/90 (26,7%)	NA [37,09; NA]	0,19 [0,07; 0,48] p=0,0002	0,24 [0,10; 0,56] p=0,0009	-20,30% [-30,70%; -9,90%] p=0,0001	0,21 [0,09; 0,52] p=0,0007
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0843								
Nein	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	38/115 (33,0%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,17; 0,66] p=0,0012	0,43 [0,25; 0,74] p=0,0022	-18,80% [-29,70%; -7,90%] p=0,0007	0,40 [0,22; 0,74] p=0,0030
Ja	5/103 (4,9%)	NA [NA; NA]	25/93 (26,9%)	NA [37,09; NA]	0,14 [0,05; 0,38] p<0,0001	0,18 [0,07; 0,45] p=0,0003	-22,00% [-31,90%; - 12,10%] p<0,0001	0,15 [0,06; 0,38] p<0,0001
COVID-19 (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3591								
IgG	13/100 (13,0%)	NA [NA; NA]	29/97 (29,9%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,17; 0,72] p=0,0039	0,43 [0,24; 0,79] p=0,0058	-16,90% [-28,10%; -5,70%] p=0,0032	0,40 [0,21; 0,78] p=0,0069
Nicht-IgG	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	11/35 (31,4%)	NA [16,39; NA]	0,15 [0,03; 0,75] p=0,0115	0,20 [0,05; 0,85] p=0,0296	-25,00% [-42,60%; -7,30%] p=0,0055	0,19 [0,04; 0,87] p=0,0325
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	21/208 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,06; 0,52] p=0,0004	0,19 [0,07; 0,55] p=0,0020	-8,20% [-12,70%; -3,70%] p=0,0004	0,18 [0,06; 0,52] p=0,0015
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9993								
Ja	4/203 (2,0%)	NA [NA; NA]	21/202 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,06; 0,51] p=0,0004	0,19 [0,07; 0,54] p=0,0019	-8,40% [-13,00%; -3,80%] p=0,0004	0,18 [0,06; 0,52] p=0,0016

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9887								
Nein	4/203 (2,0%)	NA [NA; NA]	19/198 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,06; 0,57] p=0,0010	0,20 [0,07; 0,59] p=0,0034	-7,60% [-12,20%; -3,10%] p=0,0010	0,20 [0,07; 0,57] p=0,0030
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9979
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9908								
Nein	4/200 (2,0%)	NA [NA; NA]	19/198 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,06; 0,58] p=0,0012	0,21 [0,07; 0,60] p=0,0037	-7,60% [-12,10%; -3,10%] p=0,0010	0,20 [0,07; 0,58] p=0,0033
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9977
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9902								
Normal	4/184 (2,2%)	NA [NA; NA]	18/168 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,06; 0,56] p=0,0010	0,20 [0,07; 0,59] p=0,0033	-8,50% [-13,70%; -3,40%] p=0,0011	0,19 [0,07; 0,57] p=0,0029
Beeinträchtigt	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,50% [-15,70%; 0,70%] p=0,0717	NA [NA; NA] p=0,9959
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9900								
≥60 ml/min/1,73 m ²	4/181 (2,2%)	NA [NA; NA]	19/166 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,06; 0,53] p=0,0006	0,19 [0,07; 0,56] p=0,0023	-9,20% [-14,50%; -3,90%] p=0,0006	0,19 [0,06; 0,55] p=0,0023
<60 ml/min/1,73 m ²	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80% [-11,20%; 1,70%] p=0,1473	NA [NA; NA] p=0,9965

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9994								
DPd	4/182 (2,2%)	NA [NA; NA]	21/182 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,06; 0,51] p=0,0004	0,19 [0,07; 0,54] p=0,0020	-9,30% [-14,40%; -4,20%] p=0,0003	0,18 [0,06; 0,52] p=0,0015
PVd	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3680								
Nein	3/178 (1,7%)	NA [NA; NA]	19/177 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,04; 0,49] p=0,0004	0,16 [0,05; 0,52] p=0,0025	-9,00% [-14,00%; -4,10%] p=0,0003	0,15 [0,04; 0,50] p=0,0021
Ja	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,82] p=0,5766	0,52 [0,05; 5,40] p=0,5814	-3,10% [-13,90%; 7,70%] p=0,5705	0,47 [0,04; 5,19] p=0,5358
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,1131								
Ja	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,10; 5,71] p=0,7920	0,77 [0,12; 5,21] p=0,7911	-1,30% [-11,40%; 8,70%] p=0,7937	0,82 [0,12; 5,84] p=0,8448
Nein	2/164 (1,2%)	NA [NA; NA]	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,02; 0,44] p=0,0002	0,11 [0,03; 0,47] p=0,0029	-9,70% [-14,60%; -4,80%] p=0,0001	0,10 [0,02; 0,44] p=0,0022
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6412								
Weiß	2/157 (1,3%)	NA [NA; NA]	13/157 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,03; 0,64] p=0,0037	0,15 [0,04; 0,67] p=0,0127	-7,00% [-11,70%; -2,40%] p=0,0032	0,15 [0,03; 0,65] p=0,0112
Andere	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,04; 1,09] p=0,0468	0,25 [0,06; 1,12] p=0,0701	-11,80% [-23,10%; -0,50%] p=0,0415	0,24 [0,05; 1,12] p=0,0699

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,5935								
Nein	3/160 (1,9%)	NA [NA; NA]	18/160 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,04; 0,52] p=0,0007	0,17 [0,05; 0,56] p=0,0035	-9,40% [-14,70%; -4,00%] p=0,0006	0,16 [0,05; 0,54] p=0,0033
Ja	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,03; 3,18] p=0,3095	0,33 [0,04; 3,09] p=0,3337	-4,20% [-12,10%; 3,80%] p=0,3044	0,28 [0,03; 2,71] p=0,2720
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4505								
Nein	3/158 (1,9%)	NA [NA; NA]	19/164 (11,6%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,04; 0,51] p=0,0006	0,16 [0,05; 0,54] p=0,0031	-9,70% [-15,00%; -4,30%] p=0,0004	0,15 [0,04; 0,52] p=0,0026
Ja	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,04; 4,89] p=0,4859	0,44 [0,04; 4,69] p=0,4964	-2,50% [-9,80%; 4,70%] p=0,4929	0,42 [0,04; 4,64] p=0,4784
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,5640								
Nein	3/157 (1,9%)	NA [NA; NA]	18/156 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,04; 0,52] p=0,0007	0,17 [0,05; 0,55] p=0,0034	-9,60% [-15,10%; -4,20%] p=0,0005	0,16 [0,05; 0,54] p=0,0030
Ja	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,25] p=0,3196	0,34 [0,04; 3,16] p=0,3429	-3,80% [-11,20%; 3,60%] p=0,3126	0,30 [0,03; 2,86] p=0,2933
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,3721								
1	2/68 (2,9%)	NA [NA; NA]	6/68 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,06; 1,61] p=0,1464	0,33 [0,07; 1,59] p=0,1687	-5,90% [-13,70%; 2,00%] p=0,1418	0,33 [0,07; 1,64] p=0,1764
2 oder 3	2/140 (1,4%)	NA [NA; NA]	15/140 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,03; 0,54] p=0,0012	0,13 [0,03; 0,57] p=0,0067	-9,30% [-14,80%; -3,80%] p=0,0009	0,12 [0,03; 0,54] p=0,0055

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,3918								
I	2/136 (1,5%)	NA [NA; NA]	17/131 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,02; 0,44] p=0,0003	0,11 [0,03; 0,48] p=0,0031	-11,50% [-17,60%; -5,40%] p=0,0002	0,11 [0,03; 0,46] p=0,0027
II	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,09; 2,88] p=0,4395	0,53 [0,10; 2,76] p=0,4468	-3,00% [-10,60%; 4,50%] p=0,4332	0,51 [0,09; 2,79] p=0,4367
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3740								
≤30%	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	13/119 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,03; 0,56] p=0,0016	0,14 [0,03; 0,60] p=0,0081	-9,40% [-15,40%; -3,40%] p=0,0020	0,13 [0,03; 0,59] p=0,0078
>30% – <60%	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,12; 4,02] p=0,6803	0,71 [0,14; 3,64] p=0,6808	-2,60% [-14,80%; 9,50%] p=0,6696	0,67 [0,12; 3,68] p=0,6460
≥60%	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,50% [-18,40%; -0,60%] p=0,0355	NA [NA; NA] p=0,9949
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5693								
Europa	2/128 (1,6%)	NA [NA; NA]	16/128 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,03; 0,49] p=0,0006	0,13 [0,03; 0,53] p=0,0049	-10,90% [-17,10%; -4,80%] p=0,0005	0,12 [0,03; 0,52] p=0,0044
Nordamerika	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,03; 3,17] p=0,3055	0,33 [0,04; 3,04] p=0,3298	-6,30% [-18,00%; 5,50%] p=0,2976	0,32 [0,03; 3,11] p=0,3284
Andere	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,04; 5,58] p=0,5595	0,50 [0,05; 5,33] p=0,5660	-2,10% [-9,00%; 4,90%] p=0,5568	0,46 [0,04; 5,09] p=0,5275

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7419								
Hochrisiko	3/123 (2,4%)	NA [NA; NA]	14/131 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,06; 0,75] p=0,0087	0,23 [0,07; 0,78] p=0,0178	-8,20% [-14,20%; -2,30%] p=0,0066	0,21 [0,06; 0,74] p=0,0148
Standardrisiko	1/69 (1,4%)	NA [NA; NA]	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,13 [0,02; 1,09] p=0,0294	0,14 [0,02; 1,13] p=0,0652	-8,70% [-16,40%; -1,00%] p=0,0261	0,14 [0,02; 1,13] p=0,0644
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,6052								
Niedrig	3/126 (2,4%)	NA [NA; NA]	15/127 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,05; 0,65] p=0,0036	0,20 [0,06; 0,68] p=0,0098	-9,40% [-15,60%; -3,20%] p=0,0029	0,19 [0,06; 0,67] p=0,0092
Hoch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 16,20] p=0,9807	0,97 [0,06; 14,74] p=0,9805	-0,10% [-9,40%; 9,10%] p=0,9805	0,84 [0,05; 13,56] p=0,9040
Intermediär	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,60% [-17,60%; -1,60%] p=0,0187	NA [NA; NA] p=0,9943
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9867								
Männlich	4/116 (3,4%)	NA [NA; NA]	10/122 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,12; 1,31] p=0,1204	0,42 [0,14; 1,30] p=0,1336	-4,70% [-10,60%; 1,10%] p=0,1142	0,41 [0,13; 1,29] p=0,1278
Weiblich	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	11/86 (12,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,80% [-19,80%; -5,70%] p=0,0004	NA [NA; NA] p=0,9916
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6913								
0	2/114 (1,8%)	NA [NA; NA]	13/118 (11,0%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,03; 0,65] p=0,0042	0,16 [0,04; 0,69] p=0,0141	-9,30% [-15,40%; -3,10%] p=0,0031	0,14 [0,03; 0,65] p=0,0112
≥1	2/94 (2,1%)	NA [NA; NA]	8/90 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,05; 1,08] p=0,0437	0,24 [0,05; 1,10] p=0,0656	-6,80% [-13,30%; -0,20%] p=0,0435	0,24 [0,05; 1,13] p=0,0716

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,6151								
Nein	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	14/115 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,06; 0,76] p=0,0099	0,23 [0,07; 0,79] p=0,0197	-9,30% [-16,10%; -2,50%] p=0,0070	0,22 [0,06; 0,78] p=0,0182
Ja	1/103 (1,0%)	NA [NA; NA]	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,00] p=0,0209	0,13 [0,02; 1,03] p=0,0532	-6,60% [-12,20%; -0,90%] p=0,0238	0,12 [0,01; 0,98] p=0,0484
Bronchitis (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0169								
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,28; 11,34] p=0,5467	1,69 [0,30; 9,48] p=0,5489	4,00% [-9,00%; 16,90%] p=0,5483	1,73 [0,29; 10,38] p=0,5470
IgG	1/100 (1,0%)	NA [NA; NA]	14/97 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0004	0,07 [0,01; 0,52] p=0,0092	-13,40% [-20,70%; -6,20%] p=0,0003	0,06 [0,01; 0,48] p=0,0077
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	55/208 (26,4%)	NA [NA; NA]	27/208 (13,0%)	NA [NA; NA]	2,45 [1,47; 4,08] p=0,0005	2,05 [1,35; 3,10] p=0,0007	13,60% [6,10%; 21,10%] p=0,0004	2,27 [1,43; 3,61] p=0,0005
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,2325								
Ja	54/203 (26,6%)	NA [NA; NA]	25/202 (12,4%)	NA [NA; NA]	2,57 [1,52; 4,32] p=0,0003	2,15 [1,40; 3,31] p=0,0005	14,20% [6,60%; 21,80%] p=0,0002	2,41 [1,50; 3,87] p=0,0003
Nein	1/5 (20,0%)	NA [3,78; NA]	2/6 (33,3%)	NA [2,40; NA]	0,50 [0,03; 7,99] p=0,6374	0,60 [0,07; 4,83] p=0,6313	-13,30% [-64,80%; 38,20%] p=0,6118	0,53 [0,05; 5,86] p=0,6053
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,8362								
Nein	53/203 (26,1%)	NA [NA; NA]	25/198 (12,6%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,45; 4,13] p=0,0007	2,07 [1,34; 3,19] p=0,0010	13,50% [5,90%; 21,10%] p=0,0005	2,33 [1,45; 3,75] p=0,0005

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Ja	2/5 (40,0%)	NA [2,86; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,20; NA]	2,67 [0,25; 28,44] p=0,4250	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4074	20,00% [-29,60%; 69,60%] p=0,4292	1,84 [0,26; 13,11] p=0,5416
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,7411								
Nein	52/200 (26,0%)	NA [NA; NA]	25/198 (12,6%)	NA [NA; NA]	2,43 [1,44; 4,11] p=0,0007	2,06 [1,33; 3,18] p=0,0011	13,40% [5,70%; 21,00%] p=0,0006	2,32 [1,44; 3,74] p=0,0006
Ja	3/8 (37,5%)	NA [2,86; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,20; NA]	2,40 [0,29; 19,78] p=0,4234	1,88 [0,41; 8,65] p=0,4203	17,50% [-24,20%; 59,20%] p=0,4109	1,75 [0,29; 10,49] p=0,5409
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4237								
Normal	48/184 (26,1%)	NA [NA; NA]	23/168 (13,7%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,28; 3,85] p=0,0038	1,91 [1,21; 2,99] p=0,0051	12,40% [4,20%; 20,60%] p=0,0031	2,08 [1,27; 3,43] p=0,0038
Beeinträchtigt	7/24 (29,2%)	NA [3,12; NA]	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]	3,71 [0,95; 14,40] p=0,0509	2,92 [0,95; 8,93] p=0,0609	19,20% [-1,30%; 39,60%] p=0,0659	3,67 [1,07; 12,56] p=0,0383
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7407								
≥60 ml/min/1,73 m ²	47/181 (26,0%)	NA [NA; NA]	22/166 (13,3%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,31; 4,01] p=0,0031	1,96 [1,24; 3,10] p=0,0042	12,70% [4,50%; 20,90%] p=0,0024	2,21 [1,33; 3,67] p=0,0022
<60 ml/min/1,73 m ²	8/27 (29,6%)	NA [3,78; NA]	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	3,12 [0,90; 10,84] p=0,0681	2,49 [0,91; 6,82] p=0,0760	17,70% [-2,10%; 37,50%] p=0,0795	2,63 [0,86; 8,04] p=0,0901
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9784								
DPd	51/182 (28,0%)	NA [NA; NA]	27/182 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,33; 3,76] p=0,0022	1,89 [1,24; 2,87] p=0,0029	13,20% [4,90%; 21,50%] p=0,0019	2,10 [1,32; 3,35] p=0,0018
PVd	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40% [1,50%; 29,30%] p=0,0297	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7515								
Nein	50/178 (28,1%)	NA [NA; NA]	25/177 (14,1%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,39; 4,05] p=0,0013	1,99 [1,29; 3,06] p=0,0018	14,00% [5,60%; 22,30%] p=0,0011	2,21 [1,37; 3,58] p=0,0012
Ja	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	2,90 [0,52; 16,27] p=0,2146	2,58 [0,54; 12,31] p=0,2334	10,20% [-5,70%; 26,10%] p=0,2078	2,92 [0,56; 15,06] p=0,2013
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,0434								
Nein	51/164 (31,1%)	NA [NA; NA]	22/174 (12,6%)	NA [NA; NA]	3,12 [1,79; 5,44] p<0,0001	2,46 [1,56; 3,87] p<0,0001	18,50% [9,80%; 27,10%] p<0,0001	2,78 [1,68; 4,58] p<0,0001
Ja	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,14; 2,35] p=0,4444	0,62 [0,18; 2,13] p=0,4457	-5,60% [-20,20%; 9,00%] p=0,4517	0,66 [0,18; 2,45] p=0,5319
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9749								
Weiß	45/157 (28,7%)	NA [NA; NA]	22/157 (14,0%)	NA [NA; NA]	2,47 [1,40; 4,35] p=0,0016	2,04 [1,29; 3,24] p=0,0023	14,60% [5,70%; 23,60%] p=0,0013	2,27 [1,36; 3,77] p=0,0017
Andere	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,24 [0,71; 7,11] p=0,1642	2,00 [0,73; 5,44] p=0,1747	9,80% [-3,80%; 23,40%] p=0,1581	2,29 [0,78; 6,71] p=0,1308
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,8792								
Nein	46/160 (28,7%)	NA [NA; NA]	23/160 (14,4%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,38; 4,20] p=0,0018	2,00 [1,27; 3,14] p=0,0025	14,40% [5,50%; 23,20%] p=0,0015	2,25 [1,36; 3,72] p=0,0015
Ja	9/48 (18,8%)	NA [NA; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,72; 8,90] p=0,1379	2,25 [0,74; 6,81] p=0,1513	10,40% [-3,10%; 23,90%] p=0,1313	2,41 [0,74; 7,82] p=0,1442

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2734								
Nein	45/158 (28,5%)	NA [NA; NA]	25/164 (15,2%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,28; 3,83] p=0,0040	1,87 [1,21; 2,89] p=0,0051	13,20% [4,30%; 22,20%] p=0,0037	2,07 [1,27; 3,38] p=0,0035
Ja	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	5,25 [1,08; 25,46] p=0,0258	4,40 [1,02; 19,01] p=0,0472	15,50% [2,80%; 28,10%] p=0,0169	4,95 [1,08; 22,60] p=0,0391
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9698								
Nein	45/157 (28,7%)	NA [NA; NA]	22/156 (14,1%)	NA [NA; NA]	2,45 [1,39; 4,32] p=0,0017	2,03 [1,28; 3,22] p=0,0025	14,60% [5,60%; 23,50%] p=0,0014	2,29 [1,38; 3,82] p=0,0015
Ja	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,72; 7,26] p=0,1526	2,04 [0,75; 5,55] p=0,1632	10,00% [-3,50%; 23,50%] p=0,1476	2,19 [0,75; 6,42] p=0,1522
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,8420								
2 oder 3	38/140 (27,1%)	NA [NA; NA]	18/140 (12,9%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,36; 4,69] p=0,0029	2,11 [1,27; 3,51] p=0,0040	14,30% [5,10%; 23,50%] p=0,0024	2,33 [1,33; 4,09] p=0,0031
1	17/68 (25,0%)	NA [NA; NA]	9/68 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,90; 5,33] p=0,0822	1,89 [0,91; 3,94] p=0,0898	11,80% [-1,30%; 24,80%] p=0,0777	2,16 [0,96; 4,85] p=0,0621
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,4944								
I	40/136 (29,4%)	NA [NA; NA]	16/131 (12,2%)	NA [NA; NA]	3,00 [1,58; 5,68] p=0,0006	2,41 [1,42; 4,08] p=0,0011	17,20% [7,70%; 26,70%] p=0,0004	2,74 [1,53; 4,89] p=0,0007
II	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,65; 4,23] p=0,2876	1,52 [0,70; 3,29] p=0,2908	7,40% [-6,20%; 20,90%] p=0,2853	1,70 [0,72; 3,97] p=0,2226
III	2/12 (16,7%)	NA [3,78; NA]	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,14; 10,12] p=0,8693	1,17 [0,19; 7,07] p=0,8668	2,40% [-25,60%; 30,30%] p=0,8673	1,11 [0,16; 7,89] p=0,9170

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,2659								
≤30%	35/133 (26,3%)	NA [NA; NA]	18/119 (15,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,06; 3,77] p=0,0299	1,74 [1,04; 2,90] p=0,0340	11,20% [1,30%; 21,10%] p=0,0263	1,94 [1,10; 3,43] p=0,0221
>30% – <60%	10/31 (32,3%)	NA [3,35; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	6,51 [1,62; 26,21] p=0,0044	4,73 [1,42; 15,80] p=0,0115	25,40% [7,40%; 43,50%] p=0,0058	5,61 [1,54; 20,41] p=0,0089
≥60%	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,53; 5,09] p=0,3956	1,50 [0,59; 3,84] p=0,3980	7,10% [-9,20%; 23,50%] p=0,3907	1,55 [0,55; 4,36] p=0,4062
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8565								
Europa	24/128 (18,8%)	NA [NA; NA]	12/128 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,06; 4,68] p=0,0313	2,00 [1,05; 3,82] p=0,0361	9,40% [0,90%; 17,80%] p=0,0295	2,22 [1,11; 4,44] p=0,0241
Nordamerika	17/32 (53,1%)	3,71 [2,30; NA]	10/32 (31,3%)	NA [12,35; NA]	2,49 [0,90; 6,92] p=0,0788	1,70 [0,93; 3,12] p=0,0873	21,90% [-1,70%; 45,50%] p=0,0692	2,10 [0,96; 4,61] p=0,0636
Andere	14/48 (29,2%)	NA [NA; NA]	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	3,54 [1,16; 10,81] p=0,0218	2,80 [1,09; 7,16] p=0,0317	18,80% [3,30%; 34,20%] p=0,0177	2,93 [1,06; 8,14] p=0,0390
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0819								
Hochrisiko	38/123 (30,9%)	NA [NA; NA]	15/131 (11,5%)	NA [NA; NA]	3,46 [1,79; 6,69] p=0,0001	2,70 [1,56; 4,65] p=0,0004	19,40% [9,60%; 29,30%] p=0,0001	3,15 [1,73; 5,73] p=0,0002
Standardrisiko	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,57; 3,07] p=0,5213	1,25 [0,63; 2,47] p=0,5212	4,30% [-8,90%; 17,60%] p=0,5191	1,31 [0,61; 2,80] p=0,4883
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3392								
Niedrig	38/126 (30,2%)	NA [NA; NA]	19/127 (15,0%)	NA [NA; NA]	2,46 [1,32; 4,56] p=0,0039	2,02 [1,23; 3,30] p=0,0053	15,20% [5,10%; 25,30%] p=0,0033	2,29 [1,32; 3,98] p=0,0031

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	4,00 [1,21; 13,25] p=0,0175	3,25 [1,13; 9,31] p=0,0282	17,30% [3,50%; 31,10%] p=0,0141	3,63 [1,18; 11,15] p=0,0242
Hoch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,22; 4,27] p=0,9592	0,97 [0,27; 3,51] p=0,9589	-0,50% [-17,90%; 17,00%] p=0,9589	0,98 [0,24; 3,93] p=0,9792
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3810								
Weiblich	30/92 (32,6%)	NA [NA; NA]	12/86 (14,0%)	NA [NA; NA]	2,98 [1,41; 6,32] p=0,0035	2,34 [1,28; 4,26] p=0,0057	18,70% [6,60%; 30,70%] p=0,0024	2,77 [1,42; 5,41] p=0,0029
Männlich	25/116 (21,6%)	NA [NA; NA]	15/122 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,97; 3,94] p=0,0568	1,75 [0,97; 3,15] p=0,0611	9,30% [-0,20%; 18,70%] p=0,0557	1,87 [0,99; 3,55] p=0,0553
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9426								
0	28/114 (24,6%)	NA [NA; NA]	14/118 (11,9%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,20; 4,88] p=0,0122	2,07 [1,15; 3,73] p=0,0152	12,70% [2,90%; 22,50%] p=0,0113	2,24 [1,18; 4,26] p=0,0137
≥1	27/94 (28,7%)	NA [NA; NA]	13/90 (14,4%)	NA [NA; NA]	2,39 [1,14; 4,99] p=0,0192	1,99 [1,10; 3,61] p=0,0236	14,30% [2,60%; 26,00%] p=0,0166	2,29 [1,18; 4,45] p=0,0141
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,4885								
Ja	29/103 (28,2%)	NA [NA; NA]	11/93 (11,8%)	NA [NA; NA]	2,92 [1,36; 6,26] p=0,0047	2,38 [1,26; 4,49] p=0,0074	16,30% [5,40%; 27,20%] p=0,0033	2,69 [1,34; 5,39] p=0,0052
Nein	26/105 (24,8%)	NA [NA; NA]	16/115 (13,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,02; 4,06] p=0,0413	1,78 [1,01; 3,13] p=0,0451	10,80% [0,40%; 21,20%] p=0,0409	1,96 [1,05; 3,65] p=0,0344
Kopfschmerz (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2473								
IgG	29/100 (29,0%)	NA [NA; NA]	11/97 (11,3%)	NA [NA; NA]	3,19 [1,49; 6,84] p=0,0021	2,56 [1,35; 4,83] p=0,0038	17,70% [6,80%; 28,60%] p=0,0015	2,89 [1,44; 5,79] p=0,0028

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	4/35 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,26; 5,04] p=0,8557	1,13 [0,31; 4,14] p=0,8547	1,50% [-14,30%; 17,30%] p=0,8551	1,15 [0,29; 4,60] p=0,8449
Gesichtslähmung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	11/208 (5,3%)	NA [NA; NA]	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	12,05 [1,52; 95,63] p=0,0032	11,11 [1,45; 85,17] p=0,0205	4,80% [1,70%; 8,00%] p=0,0029	11,35 [1,47; 87,94] p=0,0200
Gesichtslähmung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9993								
Ja	11/203 (5,4%)	NA [NA; NA]	1/202 (0,5%)	NA [NA; NA]	11,52 [1,47; 90,05] p=0,0035	10,95 [1,43; 84,00] p=0,0214	4,90% [1,70%; 8,20%] p=0,0031	11,46 [1,48; 88,72] p=0,0196
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesichtslähmung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9995								
Nein	11/203 (5,4%)	NA [NA; NA]	1/198 (0,5%)	NA [NA; NA]	11,29 [1,44; 88,27] p=0,0039	10,73 [1,40; 82,33] p=0,0225	4,90% [1,60%; 8,20%] p=0,0032	11,25 [1,45; 87,14] p=0,0205
Ja	0/5 (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
Gesichtslähmung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9995								
Nein	11/200 (5,5%)	NA [NA; NA]	1/198 (0,5%)	NA [NA; NA]	11,47 [1,47; 89,67] p=0,0036	10,89 [1,42; 83,56] p=0,0216	5,00% [1,70%; 8,30%] p=0,0031	11,43 [1,48; 88,53] p=0,0197
Ja	0/8 (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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Gesichtslähmung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9921								
Normal	10/184 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/168 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [2,20%; 8,70%] p=0,0011	NA [NA; NA] NA
Beeinträchtigt	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,10; 28,43] p=0,7128	1,67 [0,11; 25,43] p=0,7133	1,70% [-7,70%; 11,00%] p=0,7267	1,88 [0,12; 30,09] p=0,6549
Gesichtslähmung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9934								
DPd	10/182 (5,5%)	NA [NA; NA]	1/182 (0,5%)	NA [NA; NA]	10,52 [1,33; 83,08] p=0,0059	10,00 [1,29; 77,32] p=0,0273	4,90% [1,50%; 8,40%] p=0,0054	10,43 [1,33; 81,45] p=0,0254
PVd	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-3,50%; 11,20%] p=0,3078	NA [NA; NA] NA
Gesichtslähmung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9995								
Nein	11/178 (6,2%)	NA [NA; NA]	1/177 (0,6%)	NA [NA; NA]	11,59 [1,48; 90,78] p=0,0035	10,94 [1,43; 83,83] p=0,0213	5,60% [1,90%; 9,30%] p=0,0030	11,39 [1,47; 88,24] p=0,0198
Ja	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesichtslähmung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,9923								
Nein	9/164 (5,5%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	10,04 [1,26; 80,19] p=0,0078	9,55 [1,22; 74,54] p=0,0314	4,90% [1,30%; 8,60%] p=0,0085	9,81 [1,24; 77,42] p=0,0303
Ja	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50% [-1,60%; 10,70%] p=0,1478	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Gesichtslähmung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9947								
Nein	10/160 (6,3%)	NA [NA; NA]	1/160 (0,6%)	NA [NA; NA]	10,60 [1,34; 83,81] p=0,0058	10,00 [1,29; 77,21] p=0,0272	5,60% [1,70%; 9,60%] p=0,0052	10,47 [1,34; 81,83] p=0,0251
Ja	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10% [-2,00%; 6,10%] p=0,3122	NA [NA; NA] NA
Gesichtslähmung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9950								
Nein	10/158 (6,3%)	NA [NA; NA]	1/164 (0,6%)	NA [NA; NA]	11,01 [1,39; 87,07] p=0,0048	10,38 [1,34; 80,14] p=0,0249	5,70% [1,70%; 9,70%] p=0,0048	10,85 [1,39; 84,76] p=0,0230
Ja	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-1,90%; 5,90%] p=0,3124	NA [NA; NA] NA
Gesichtslähmung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9945								
Nein	10/157 (6,4%)	NA [NA; NA]	1/156 (0,6%)	NA [NA; NA]	10,54 [1,33; 83,39] p=0,0060	9,94 [1,29; 76,70] p=0,0277	5,70% [1,70%; 9,70%] p=0,0052	10,38 [1,33; 81,11] p=0,0257
Ja	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-1,80%; 5,80%] p=0,3125	NA [NA; NA] NA
Gesichtslähmung (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=1,0000								
I	10/136 (7,4%)	NA [NA; NA]	1/131 (0,8%)	NA [NA; NA]	10,32 [1,30; 81,78] p=0,0069	9,63 [1,25; 74,20] p=0,0297	6,60% [2,00%; 11,20%] p=0,0053	10,04 [1,28; 78,40] p=0,0279
II	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,70% [-1,60%; 4,90%] p=0,3132	NA [NA; NA] NA
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	39/208 (18,8%)	NA [NA; NA]	19/208 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,32; 4,37] p=0,0036	2,08 [1,25; 3,46] p=0,0045	9,80% [3,30%; 16,40%] p=0,0031	2,23 [1,28; 3,86] p=0,0043
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9862								
Ja	38/203 (18,7%)	NA [NA; NA]	19/202 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,23; 4,00] p=0,0071	1,99 [1,19; 3,33] p=0,0088	9,30% [2,60%; 16,00%] p=0,0065	2,13 [1,23; 3,69] p=0,0073
Nein	1/5 (20,0%)	NA [3,29; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9820								
Nein	38/203 (18,7%)	NA [NA; NA]	19/198 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,20; 3,91] p=0,0090	1,95 [1,17; 3,26] p=0,0109	9,10% [2,40%; 15,90%] p=0,0081	2,08 [1,20; 3,61] p=0,0091
Ja	1/5 (20,0%)	NA [0,49; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9817								
Nein	37/200 (18,5%)	NA [NA; NA]	19/198 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,18; 3,87] p=0,0107	1,93 [1,15; 3,23] p=0,0128	8,90% [2,10%; 15,70%] p=0,0099	2,06 [1,18; 3,58] p=0,0107
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,49; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8393								
Normal	33/184 (17,9%)	NA [NA; NA]	14/168 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,24; 4,67] p=0,0083	2,15 [1,19; 3,88] p=0,0108	9,60% [2,70%; 16,50%] p=0,0067	2,33 [1,25; 4,35] p=0,0081

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Beeinträchtigt	6/24 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,63; 8,70] p=0,2030	2,00 [0,68; 5,85] p=0,2057	12,50% [-7,60%; 32,60%] p=0,2235	2,04 [0,62; 6,70] p=0,2378
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2791								
≥60 ml/min/1,73 m ²	30/181 (16,6%)	NA [NA; NA]	15/166 (9,0%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,03; 3,87] p=0,0371	1,83 [1,02; 3,29] p=0,0414	7,50% [0,60%; 14,50%] p=0,0336	1,95 [1,05; 3,62] p=0,0350
<60 ml/min/1,73 m ²	9/27 (33,3%)	NA [3,29; NA]	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	4,75 [1,29; 17,51] p=0,0143	3,50 [1,20; 10,24] p=0,0222	23,80% [3,90%; 43,70%] p=0,0189	3,97 [1,22; 12,91] p=0,0219
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,3374								
DPd	33/182 (18,1%)	NA [NA; NA]	14/182 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,37; 5,16] p=0,0030	2,36 [1,31; 4,25] p=0,0044	10,40% [3,60%; 17,20%] p=0,0026	2,52 [1,35; 4,70] p=0,0038
PVd	6/26 (23,1%)	NA [NA; NA]	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,33; 4,79] p=0,7367	1,20 [0,42; 3,45] p=0,7348	3,80% [-18,30%; 26,00%] p=0,7339	1,27 [0,39; 4,18] p=0,6890
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8998								
Nein	29/178 (16,3%)	NA [NA; NA]	14/177 (7,9%)	NA [NA; NA]	2,27 [1,15; 4,45] p=0,0157	2,06 [1,13; 3,76] p=0,0188	8,40% [1,70%; 15,10%] p=0,0146	2,19 [1,16; 4,15] p=0,0160
Ja	10/30 (33,3%)	NA [3,29; NA]	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	2,60 [0,77; 8,82] p=0,1218	2,07 [0,80; 5,34] p=0,1338	17,20% [-4,10%; 38,50%] p=0,1128	2,27 [0,78; 6,65] p=0,1352
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,0246								
Nein	30/164 (18,3%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,32 [1,60; 6,87] p=0,0008	2,89 [1,50; 5,58] p=0,0015	12,00% [5,00%; 18,90%] p=0,0007	3,16 [1,58; 6,30] p=0,0011
Ja	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,28; 2,46] p=0,7459	0,87 [0,38; 2,02] p=0,7440	-3,10% [-21,70%; 15,50%] p=0,7457	0,83 [0,32; 2,14] p=0,6956

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1047								
Weiß	35/157 (22,3%)	NA [NA; NA]	14/157 (8,9%)	NA [NA; NA]	2,93 [1,51; 5,70] p=0,0011	2,50 [1,40; 4,46] p=0,0019	13,40% [5,50%; 21,30%] p=0,0009	2,74 [1,47; 5,09] p=0,0015
Andere	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,20; 3,10] p=0,7283	0,80 [0,23; 2,81] p=0,7277	-2,00% [-13,00%; 9,00%] p=0,7269	0,80 [0,21; 2,96] p=0,7323
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,1434								
Nein	28/160 (17,5%)	NA [NA; NA]	10/160 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,18 [1,49; 6,80] p=0,0019	2,80 [1,41; 5,57] p=0,0034	11,30% [4,30%; 18,20%] p=0,0016	3,02 [1,47; 6,23] p=0,0027
Ja	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	9/48 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,48; 3,46] p=0,6171	1,22 [0,56; 2,68] p=0,6163	4,20% [-12,10%; 20,40%] p=0,6148	1,26 [0,52; 3,05] p=0,6044
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7536								
Nein	27/158 (17,1%)	NA [NA; NA]	13/164 (7,9%)	NA [NA; NA]	2,39 [1,19; 4,83] p=0,0129	2,16 [1,15; 4,03] p=0,0159	9,20% [2,00%; 16,30%] p=0,0124	2,30 [1,19; 4,46] p=0,0136
Ja	12/50 (24,0%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,68; 5,88] p=0,2050	1,76 [0,72; 4,30] p=0,2143	10,40% [-5,20%; 26,00%] p=0,1925	1,86 [0,70; 4,96] p=0,2149
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,2314								
Nein	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	10/156 (6,4%)	NA [NA; NA]	3,03 [1,41; 6,50] p=0,0032	2,68 [1,34; 5,35] p=0,0051	10,80% [3,70%; 17,80%] p=0,0027	2,89 [1,40; 5,97] p=0,0042
Ja	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,56; 3,87] p=0,4355	1,36 [0,63; 2,94] p=0,4363	6,20% [-9,30%; 21,80%] p=0,4324	1,42 [0,60; 3,38] p=0,4247

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,5952								
2 oder 3	31/140 (22,1%)	NA [NA; NA]	14/140 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,56 [1,29; 5,06] p=0,0058	2,21 [1,23; 3,98] p=0,0078	12,10% [3,70%; 20,60%] p=0,0050	2,39 [1,27; 4,49] p=0,0069
1	8/68 (11,8%)	NA [NA; NA]	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,52; 5,42] p=0,3834	1,60 [0,55; 4,64] p=0,3873	4,40% [-5,40%; 14,30%] p=0,3803	1,68 [0,55; 5,15] p=0,3608
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,8065								
I	22/136 (16,2%)	NA [NA; NA]	10/131 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,06; 5,14] p=0,0320	2,12 [1,04; 4,30] p=0,0376	8,50% [0,90%; 16,20%] p=0,0292	2,28 [1,08; 4,82] p=0,0304
II	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	2,90 [0,95; 8,81] p=0,0536	2,52 [0,94; 6,72] p=0,0649	12,10% [-0,10%; 24,20%] p=0,0512	2,75 [0,97; 7,80] p=0,0577
III	5/12 (41,7%)	NA [1,64; NA]	4/14 (28,6%)	NA [1,15; NA]	1,79 [0,35; 9,13] p=0,4926	1,46 [0,50; 4,23] p=0,4874	13,10% [-23,50%; 49,70%] p=0,4829	1,47 [0,39; 5,49] p=0,5673
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3428								
≤30%	24/133 (18,0%)	NA [NA; NA]	14/119 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,81; 3,36] p=0,1651	1,53 [0,83; 2,83] p=0,1700	6,30% [-2,50%; 15,00%] p=0,1586	1,61 [0,83; 3,12] p=0,1551
≥60%	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	4,71 [0,94; 23,67] p=0,0445	4,00 [0,90; 17,74] p=0,0681	14,30% [0,80%; 27,80%] p=0,0382	4,41 [0,94; 20,78] p=0,0607
>30% – <60%	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	3,99 [0,94; 16,88] p=0,0495	3,31 [0,93; 11,82] p=0,0650	15,80% [-0,70%; 32,30%] p=0,0611	3,54 [0,92; 13,71] p=0,0670
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8328								
Europa	20/128 (15,6%)	NA [NA; NA]	11/128 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,90; 4,30] p=0,0853	1,82 [0,91; 3,64] p=0,0912	7,00% [-0,90%; 15,00%] p=0,0829	1,94 [0,93; 4,05] p=0,0771

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,27 [0,96; 11,13] p=0,0503	2,75 [0,94; 8,04] p=0,0644	14,60% [0,40%; 28,80%] p=0,0446	2,90 [0,92; 9,11] p=0,0689
Nordamerika	8/32 (25,0%)	NA [NA; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,62; 8,72] p=0,2037	2,00 [0,67; 5,98] p=0,2150	12,50% [-6,40%; 31,40%] p=0,1944	2,15 [0,65; 7,14] p=0,2119
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4621								
Hochrisiko	21/123 (17,1%)	NA [NA; NA]	13/131 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,89; 3,92] p=0,0951	1,72 [0,90; 3,28] p=0,0999	7,10% [-1,20%; 15,50%] p=0,0950	1,79 [0,90; 3,57] p=0,0999
Standardrisiko	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,92 [1,06; 8,04] p=0,0336	2,50 [1,03; 6,06] p=0,0427	13,00% [1,30%; 24,80%] p=0,0301	2,79 [1,08; 7,19] p=0,0339
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,4796								
Niedrig	23/126 (18,3%)	NA [NA; NA]	13/127 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,94; 4,07] p=0,0685	1,78 [0,95; 3,36] p=0,0737	8,00% [-0,50%; 16,60%] p=0,0664	1,89 [0,96; 3,73] p=0,0672
Intermediär	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,61; 6,33] p=0,2528	1,80 [0,65; 5,01] p=0,2603	7,70% [-5,30%; 20,70%] p=0,2474	1,95 [0,65; 5,82] p=0,2326
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	8,52 [0,98; 74,39] p=0,0270	6,77 [0,89; 51,63] p=0,0652	19,90% [3,40%; 36,40%] p=0,0184	7,34 [0,90; 59,69] p=0,0623
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5669								
Weiblich	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	10/86 (11,6%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,20; 6,01] p=0,0145	2,24 [1,14; 4,41] p=0,0192	14,50% [3,20%; 25,70%] p=0,0117	2,47 [1,18; 5,17] p=0,0163
Männlich	15/116 (12,9%)	NA [NA; NA]	9/122 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,78; 4,45] p=0,1558	1,75 [0,80; 3,85] p=0,1618	5,60% [-2,10%; 13,20%] p=0,1557	1,81 [0,79; 4,15] p=0,1580

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0136								
0	23/114 (20,2%)	NA [NA; NA]	5/118 (4,2%)	NA [NA; NA]	5,71 [2,09; 15,62] p=0,0002	4,76 [1,87; 12,10] p=0,0010	15,90% [7,70%; 24,20%] p=0,0001	5,28 [2,00; 13,88] p=0,0008
≥1	16/94 (17,0%)	NA [NA; NA]	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,51; 2,44] p=0,7885	1,09 [0,57; 2,11] p=0,7880	1,50% [-9,20%; 12,10%] p=0,7877	1,13 [0,55; 2,31] p=0,7393
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,1576								
Ja	29/103 (28,2%)	NA [NA; NA]	10/93 (10,8%)	NA [NA; NA]	3,25 [1,49; 7,13] p=0,0024	2,62 [1,35; 5,08] p=0,0044	17,40% [6,70%; 28,10%] p=0,0015	2,90 [1,41; 5,95] p=0,0038
Nein	10/105 (9,5%)	NA [NA; NA]	9/115 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,48; 3,18] p=0,6551	1,22 [0,52; 2,88] p=0,6548	1,70% [-5,80%; 9,20%] p=0,6555	1,26 [0,51; 3,10] p=0,6137
Hypokaliämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8859								
IgG	21/100 (21,0%)	NA [NA; NA]	8/97 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,96 [1,24; 7,05] p=0,0118	2,55 [1,19; 5,47] p=0,0166	12,80% [3,10%; 22,40%] p=0,0098	2,80 [1,24; 6,33] p=0,0132
Nicht-IgG	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,58; 11,26] p=0,2061	2,26 [0,62; 8,28] p=0,2190	10,80% [-5,90%; 27,50%] p=0,2061	2,45 [0,61; 9,78] p=0,2061
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	34/208 (16,3%)	NA [NA; NA]	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,49; 5,58] p=0,0011	2,63 [1,42; 4,87] p=0,0020	10,20% [4,10%; 16,30%] p=0,0010	2,80 [1,48; 5,32] p=0,0016
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9875								
Ja	34/203 (16,7%)	NA [NA; NA]	12/202 (5,9%)	NA [NA; NA]	3,19 [1,60; 6,35] p=0,0006	2,82 [1,50; 5,29] p=0,0012	10,80% [4,70%; 16,90%] p=0,0005	3,02 [1,56; 5,83] p=0,0010

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [2,56; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-46,50%; 13,20%] p=0,2733	NA [NA; NA] p=0,9984
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9053								
Nein	32/203 (15,8%)	NA [NA; NA]	11/198 (5,6%)	NA [NA; NA]	3,18 [1,55; 6,51] p=0,0010	2,84 [1,47; 5,47] p=0,0018	10,20% [4,30%; 16,20%] p=0,0008	3,01 [1,51; 5,96] p=0,0016
Ja	2/5 (40,0%)	NA [0,69; NA]	2/10 (20,0%)	NA [5,72; NA]	2,67 [0,25; 28,44] p=0,4250	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4074	20,00% [-29,60%; 69,60%] p=0,4292	2,50 [0,35; 17,87] p=0,3623
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,4868								
Nein	32/200 (16,0%)	NA [NA; NA]	11/198 (5,6%)	NA [NA; NA]	3,24 [1,58; 6,63] p=0,0008	2,88 [1,49; 5,55] p=0,0016	10,40% [4,40%; 16,40%] p=0,0006	3,06 [1,54; 6,06] p=0,0014
Ja	2/8 (25,0%)	NA [0,69; NA]	2/10 (20,0%)	NA [5,72; NA]	1,33 [0,14; 12,37] p=0,8054	1,25 [0,22; 7,02] p=0,7999	5,00% [-33,90%; 43,90%] p=0,8012	1,36 [0,19; 9,73] p=0,7563
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0032								
Normal	32/184 (17,4%)	NA [NA; NA]	5/168 (3,0%)	NA [NA; NA]	6,86 [2,61; 18,07] p<0,0001	5,84 [2,33; 14,65] p=0,0002	14,40% [8,40%; 20,50%] p<0,0001	6,36 [2,48; 16,33] p=0,0001
Beeinträchtigt	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	8/40 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,07; 1,88] p=0,2169	0,42 [0,10; 1,80] p=0,2413	-11,70% [-28,30%; 4,90%] p=0,1686	0,40 [0,08; 1,87] p=0,2416
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3680								
≥60 ml/min/1,73 m ²	30/181 (16,6%)	NA [NA; NA]	9/166 (5,4%)	NA [NA; NA]	3,47 [1,59; 7,54] p=0,0010	3,06 [1,50; 6,25] p=0,0022	11,20% [4,70%; 17,60%] p=0,0007	3,30 [1,57; 6,96] p=0,0017

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
<60 ml/min/1,73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,38; 7,25] p=0,5060	1,56 [0,42; 5,70] p=0,5049	5,30% [-10,80%; 21,40%] p=0,5188	1,58 [0,39; 6,30] p=0,5203
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9884								
DPd	29/182 (15,9%)	NA [NA; NA]	11/182 (6,0%)	NA [NA; NA]	2,95 [1,42; 6,10] p=0,0026	2,64 [1,36; 5,12] p=0,0042	9,90% [3,50%; 16,20%] p=0,0022	2,78 [1,39; 5,57] p=0,0039
PVd	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,86 [0,50; 16,30] p=0,2274	2,50 [0,53; 11,74] p=0,2457	11,50% [-6,70%; 29,80%] p=0,2162	2,85 [0,55; 14,69] p=0,2118
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4505								
Nein	29/178 (16,3%)	NA [NA; NA]	12/177 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,32; 5,43] p=0,0051	2,40 [1,27; 4,56] p=0,0072	9,50% [2,90%; 16,10%] p=0,0045	2,53 [1,29; 4,96] p=0,0068
Ja	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	6,00 [0,66; 54,78] p=0,0805	5,17 [0,64; 41,67] p=0,1231	13,40% [-1,30%; 28,20%] p=0,0734	5,88 [0,69; 50,41] p=0,1060
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,0513								
Nein	28/164 (17,1%)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	4,27 [1,89; 9,68] p=0,0002	3,71 [1,74; 7,91] p=0,0007	12,50% [5,90%; 19,00%] p=0,0002	3,97 [1,81; 8,70] p=0,0006
Ja	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,25; 3,30] p=0,8936	0,93 [0,31; 2,78] p=0,8929	-1,10% [-16,70%; 14,60%] p=0,8934	0,97 [0,30; 3,19] p=0,9634
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9851								
Weiß	21/157 (13,4%)	NA [NA; NA]	13/157 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,82; 3,55] p=0,1469	1,61 [0,84; 3,11] p=0,1515	5,10% [-1,80%; 11,90%] p=0,1449	1,67 [0,84; 3,34] p=0,1453

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	13/51 (25,5%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,50% [13,50%; 37,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,6757								
Nein	27/160 (16,9%)	NA [NA; NA]	11/160 (6,9%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,31; 5,76] p=0,0058	2,46 [1,26; 4,78] p=0,0082	10,00% [3,00%; 17,00%] p=0,0051	2,61 [1,29; 5,26] p=0,0073
Ja	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	3,93 [0,77; 19,98] p=0,0816	3,50 [0,77; 16,00] p=0,1062	10,40% [-1,10%; 21,90%] p=0,0752	3,75 [0,78; 18,09] p=0,0990
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,3688								
Nein	27/158 (17,1%)	NA [NA; NA]	12/164 (7,3%)	NA [NA; NA]	2,61 [1,27; 5,36] p=0,0073	2,33 [1,23; 4,45] p=0,0098	9,80% [2,70%; 16,90%] p=0,0069	2,46 [1,25; 4,87] p=0,0093
Ja	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	7,00 [0,83; 59,35] p=0,0431	6,16 [0,79; 48,13] p=0,0830	11,70% [1,10%; 22,30%] p=0,0298	6,82 [0,84; 55,45] p=0,0726
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,8816								
Nein	27/157 (17,2%)	NA [NA; NA]	10/156 (6,4%)	NA [NA; NA]	3,03 [1,41; 6,50] p=0,0032	2,68 [1,34; 5,35] p=0,0051	10,80% [3,70%; 17,80%] p=0,0027	2,86 [1,38; 5,90] p=0,0046
Ja	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,60 [0,63; 10,67] p=0,1748	2,38 [0,65; 8,70] p=0,1900	8,00% [-3,40%; 19,30%] p=0,1703	2,53 [0,65; 9,79] p=0,1784
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,0661								
2 oder 3	21/140 (15,0%)	NA [NA; NA]	12/140 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,89; 3,99] p=0,0959	1,75 [0,90; 3,42] p=0,1013	6,40% [-1,10%; 13,90%] p=0,0936	1,84 [0,91; 3,75] p=0,0906

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	13/68 (19,1%)	NA [NA; NA]	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA]	15,84 [2,01; 124,87] p=0,0007	13,00 [1,75; 96,63] p=0,0122	17,60% [7,90%; 27,40%] p=0,0004	14,06 [1,84; 107,50] p=0,0109
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,0472								
I	28/136 (20,6%)	NA [NA; NA]	6/131 (4,6%)	NA [NA; NA]	5,40 [2,16; 13,53] p<0,0001	4,50 [1,92; 10,50] p=0,0005	16,00% [8,30%; 23,70%] p<0,0001	4,95 [2,05; 11,97] p=0,0004
II	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,18; 2,54] p=0,5638	0,70 [0,21; 2,36] p=0,5650	-2,90% [-12,50%; 6,80%] p=0,5601	0,70 [0,20; 2,48] p=0,5816
III	2/12 (16,7%)	NA [0,69; NA]	1/14 (7,1%)	NA [8,54; NA]	2,60 [0,20; 32,90] p=0,4575	2,33 [0,24; 22,66] p=0,4651	9,50% [-15,50%; 34,60%] p=0,4558	2,46 [0,22; 27,12] p=0,4628
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,2129								
≤30%	27/133 (20,3%)	NA [NA; NA]	7/119 (5,9%)	NA [NA; NA]	4,08 [1,70; 9,75] p=0,0008	3,45 [1,56; 7,63] p=0,0022	14,40% [6,40%; 22,50%] p=0,0004	3,87 [1,68; 8,88] p=0,0014
≥60%	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,70 [0,49; 14,79] p=0,2391	2,50 [0,51; 12,18] p=0,2566	7,10% [-4,60%; 18,90%] p=0,2323	2,55 [0,49; 13,13] p=0,2638
>30% – <60%	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,12; 4,02] p=0,6803	0,71 [0,14; 3,64] p=0,6808	-2,60% [-14,80%; 9,50%] p=0,6696	0,67 [0,12; 3,64] p=0,6379
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3388								
Nordamerika	12/32 (37,5%)	NA [2,53; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	5,80 [1,45; 23,23] p=0,0084	4,00 [1,25; 12,84] p=0,0198	28,10% [8,50%; 47,70%] p=0,0049	4,72 [1,33; 16,76] p=0,0164
Europa	11/128 (8,6%)	NA [NA; NA]	7/128 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,61; 4,33] p=0,3291	1,57 [0,63; 3,92] p=0,3332	3,10% [-3,10%; 9,40%] p=0,3273	1,63 [0,63; 4,21] p=0,3100

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	4,46 [1,16; 17,18] p=0,0214	3,67 [1,09; 12,32] p=0,0357	16,70% [2,90%; 30,40%] p=0,0173	3,96 [1,10; 14,22] p=0,0346
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5192								
Hochrisiko	21/123 (17,1%)	NA [NA; NA]	7/131 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,65 [1,49; 8,92] p=0,0029	3,19 [1,41; 7,25] p=0,0055	11,70% [4,00%; 19,40%] p=0,0028	3,35 [1,43; 7,89] p=0,0056
Standardrisiko	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,78; 6,28] p=0,1308	2,00 [0,80; 5,03] p=0,1404	8,70% [-2,40%; 19,80%] p=0,1262	2,24 [0,84; 5,96] p=0,1075
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,6100								
Niedrig	23/126 (18,3%)	NA [NA; NA]	7/127 (5,5%)	NA [NA; NA]	3,83 [1,58; 9,29] p=0,0018	3,31 [1,47; 7,44] p=0,0037	12,70% [4,90%; 20,60%] p=0,0014	3,65 [1,56; 8,51] p=0,0027
Hoch	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,49; 9,64] p=0,3066	1,93 [0,53; 7,01] p=0,3159	9,70% [-8,40%; 27,80%] p=0,2959	1,96 [0,49; 7,85] p=0,3404
Intermediär	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,39; 7,68] p=0,4639	1,67 [0,42; 6,62] p=0,4677	3,80% [-6,40%; 14,10%] p=0,4606	1,71 [0,41; 7,15] p=0,4636
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1966								
Weiblich	18/92 (19,6%)	NA [NA; NA]	4/86 (4,7%)	NA [NA; NA]	4,99 [1,61; 15,41] p=0,0026	4,21 [1,48; 11,93] p=0,0069	14,90% [5,70%; 24,20%] p=0,0016	4,64 [1,57; 13,72] p=0,0055
Männlich	16/116 (13,8%)	NA [NA; NA]	9/122 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,85; 4,75] p=0,1073	1,87 [0,86; 4,06] p=0,1140	6,40% [-1,40%; 14,20%] p=0,1071	1,94 [0,86; 4,40] p=0,1107
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3199								
≥1	21/94 (22,3%)	NA [NA; NA]	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	4,03 [1,54; 10,52] p=0,0027	3,35 [1,42; 7,92] p=0,0059	15,70% [5,80%; 25,50%] p=0,0019	3,77 [1,52; 9,34] p=0,0042

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
0	13/114 (11,4%)	NA [NA; NA]	7/118 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,78; 5,32] p=0,1386	1,92 [0,80; 4,64] p=0,1465	5,50% [-1,80%; 12,70%] p=0,1378	1,96 [0,78; 4,92] p=0,1504
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5177								
Ja	21/103 (20,4%)	NA [NA; NA]	9/93 (9,7%)	NA [NA; NA]	2,39 [1,03; 5,53] p=0,0380	2,11 [1,02; 4,37] p=0,0451	10,70% [0,90%; 20,50%] p=0,0327	2,32 [1,06; 5,07] p=0,0349
Nein	13/105 (12,4%)	NA [NA; NA]	4/115 (3,5%)	NA [NA; NA]	3,92 [1,24; 12,44] p=0,0137	3,56 [1,20; 10,58] p=0,0223	8,90% [1,80%; 16,00%] p=0,0145	3,65 [1,19; 11,19] p=0,0236
Appetit vermindert (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7583								
IgG	15/100 (15,0%)	NA [NA; NA]	7/97 (7,2%)	NA [NA; NA]	2,27 [0,88; 5,84] p=0,0837	2,08 [0,89; 4,88] p=0,0925	7,80% [-0,90%; 16,50%] p=0,0791	2,22 [0,91; 5,45] p=0,0814
Nicht-IgG	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	3,17 [0,57; 17,69] p=0,1735	2,82 [0,59; 13,53] p=0,1943	10,40% [-4,60%; 25,50%] p=0,1752	2,92 [0,57; 15,06] p=0,2004
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,04; 5,11] p=0,0339	2,23 [1,03; 4,81] p=0,0417	5,30% [0,40%; 10,30%] p=0,0349	2,38 [1,08; 5,23] p=0,0308
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9902								
Ja	19/203 (9,4%)	NA [NA; NA]	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,98; 5,02] p=0,0520	2,10 [0,97; 4,53] p=0,0584	4,90% [0,00%; 9,80%] p=0,0505	2,19 [0,99; 4,84] p=0,0527
Nein	1/5 (20,0%)	NA [3,12; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,8907								
Nein	19/203 (9,4%)	NA [NA; NA]	8/198 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,45 [1,05; 5,74] p=0,0338	2,32 [1,04; 5,17] p=0,0402	5,30% [0,50%; 10,20%] p=0,0318	2,42 [1,06; 5,52] p=0,0364
Ja	1/5 (20,0%)	NA [4,24; NA]	1/10 (10,0%)	NA [9,82; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	2,00 [0,13; 31,97] p=0,6241
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9385								
Nein	18/200 (9,0%)	NA [NA; NA]	8/198 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,00; 5,54] p=0,0455	2,23 [0,99; 5,00] p=0,0524	5,00% [0,10%; 9,80%] p=0,0438	2,32 [1,01; 5,33] p=0,0477
Ja	2/8 (25,0%)	NA [3,12; NA]	1/10 (10,0%)	NA [9,82; NA]	3,00 [0,22; 40,93] p=0,4096	2,50 [0,27; 22,86] p=0,4171	15,00% [-20,30%; 50,30%] p=0,4049	2,67 [0,24; 29,49] p=0,4224
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8805								
Normal	17/184 (9,2%)	NA [NA; NA]	7/168 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,34 [0,95; 5,80] p=0,0597	2,22 [0,94; 5,21] p=0,0679	5,10% [-0,10%; 10,20%] p=0,0541	2,31 [0,96; 5,56] p=0,0630
Beeinträchtigt	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]	2,71 [0,42; 17,56] p=0,2829	2,50 [0,45; 13,91] p=0,2953	7,50% [-7,40%; 22,40%] p=0,3224	2,70 [0,45; 16,17] p=0,2767
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2958								
≥60 ml/min/1,73 m ²	16/181 (8,8%)	NA [NA; NA]	8/166 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,80; 4,60] p=0,1409	1,83 [0,81; 4,17] p=0,1481	4,00% [-1,20%; 9,30%] p=0,1345	1,91 [0,82; 4,47] p=0,1345
<60 ml/min/1,73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	7,13 [0,75; 67,65] p=0,0536	6,22 [0,73; 52,74] p=0,0936	12,40% [-1,70%; 26,60%] p=0,0855	6,83 [0,76; 61,10] p=0,0858

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,1856								
DPd	19/182 (10,4%)	NA [NA; NA]	7/182 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,91 [1,19; 7,11] p=0,0147	2,71 [1,17; 6,30] p=0,0201	6,60% [1,30%; 11,80%] p=0,0138	2,85 [1,20; 6,77] p=0,0180
PVd	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,04; 5,65] p=0,5559	0,50 [0,05; 5,18] p=0,5612	-3,80% [-16,50%; 8,80%] p=0,5506	0,50 [0,04; 5,51] p=0,5715
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7205								
Nein	17/178 (9,6%)	NA [NA; NA]	8/177 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,94; 5,31] p=0,0644	2,11 [0,94; 4,77] p=0,0717	5,00% [-0,30%; 10,30%] p=0,0624	2,19 [0,94; 5,07] p=0,0681
Ja	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	3,33 [0,33; 33,99] p=0,2893	3,10 [0,34; 28,17] p=0,3150	6,80% [-5,60%; 19,20%] p=0,2845	3,48 [0,36; 33,43] p=0,2808
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,6598								
Nein	16/164 (9,8%)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,03; 6,44] p=0,0367	2,42 [1,02; 5,74] p=0,0440	5,70% [0,30%; 11,10%] p=0,0374	2,51 [1,03; 6,11] p=0,0420
Ja	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,28; 9,30] p=0,6003	1,54 [0,30; 7,95] p=0,6023	3,20% [-8,40%; 14,80%] p=0,5879	1,66 [0,30; 9,08] p=0,5576
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3859								
Weiß	18/157 (11,5%)	NA [NA; NA]	7/157 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,13; 6,85] p=0,0220	2,57 [1,10; 5,98] p=0,0284	7,00% [1,10%; 12,90%] p=0,0207	2,69 [1,13; 6,45] p=0,0261
Andere	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,14; 7,39] p=1,0000	1,00 [0,15; 6,83] p=1,0000	0,00% [-7,50%; 7,50%] p=1,0000	1,04 [0,15; 7,37] p=0,9702

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,6197								
Nein	17/160 (10,6%)	NA [NA; NA]	7/160 (4,4%)	NA [NA; NA]	2,60 [1,05; 6,45] p=0,0341	2,43 [1,03; 5,70] p=0,0413	6,30% [0,50%; 12,00%] p=0,0326	2,55 [1,06; 6,14] p=0,0374
Ja	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,24; 9,61] p=0,6477	1,50 [0,26; 8,58] p=0,6486	2,10% [-6,80%; 11,00%] p=0,6456	1,53 [0,26; 9,18] p=0,6392
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,8760								
Nein	17/158 (10,8%)	NA [NA; NA]	8/164 (4,9%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,98; 5,62] p=0,0490	2,21 [0,98; 4,96] p=0,0560	5,90% [0,00%; 11,70%] p=0,0487	2,29 [0,99; 5,31] p=0,0529
Ja	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,75 [0,28; 27,39] p=0,3742	2,64 [0,28; 24,47] p=0,3928	3,70% [-4,20%; 11,60%] p=0,3563	2,79 [0,29; 26,80] p=0,3746
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9047								
Nein	16/157 (10,2%)	NA [NA; NA]	7/156 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,42 [0,96; 6,05] p=0,0535	2,27 [0,96; 5,37] p=0,0616	5,70% [0,00%; 11,40%] p=0,0515	2,37 [0,98; 5,77] p=0,0565
Ja	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,37; 12,16] p=0,3889	2,04 [0,39; 10,65] p=0,3981	4,00% [-5,00%; 13,00%] p=0,3863	2,12 [0,39; 11,59] p=0,3848
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,2488								
2 oder 3	17/140 (12,1%)	NA [NA; NA]	6/140 (4,3%)	NA [NA; NA]	3,09 [1,18; 8,08] p=0,0169	2,83 [1,15; 6,97] p=0,0234	7,90% [1,50%; 14,20%] p=0,0156	2,99 [1,18; 7,58] p=0,0212
1	3/68 (4,4%)	NA [NA; NA]	3/68 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,20; 5,14] p=1,0000	1,00 [0,21; 4,78] p=1,0000	0,00% [-6,90%; 6,90%] p=1,0000	1,01 [0,20; 5,03] p=0,9862

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,4186								
I	10/136 (7,4%)	NA [NA; NA]	6/131 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,58; 4,69] p=0,3408	1,60 [0,60; 4,29] p=0,3454	2,80% [-2,90%; 8,40%] p=0,3371	1,66 [0,60; 4,56] p=0,3273
II	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	2/63 (3,2%)	NA [NA; NA]	5,38 [1,11; 26,04] p=0,0221	4,72 [1,06; 20,98] p=0,0412	11,80% [1,80%; 21,80%] p=0,0207	5,25 [1,13; 24,29] p=0,0340
III	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,07; 21,18] p=0,9113	1,17 [0,08; 16,72] p=0,9096	1,20% [-19,50%; 21,80%] p=0,9100	1,13 [0,07; 17,99] p=0,9339
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,9999								
≤30%	12/133 (9,0%)	NA [NA; NA]	7/119 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,60; 4,17] p=0,3469	1,53 [0,62; 3,77] p=0,3509	3,10% [-3,30%; 9,60%] p=0,3398	1,61 [0,63; 4,08] p=0,3184
≥60%	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,00% [7,20%; 30,90%] p=0,0017	NA [NA; NA] NA
>30% – <60%	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,50% [-10,70%; 1,60%] p=0,1478	NA [NA; NA] p=0,9966
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6147								
Andere	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,95 [1,01; 15,39] p=0,0378	3,33 [0,98; 11,37] p=0,0544	14,60% [1,20%; 28,00%] p=0,0326	3,63 [1,00; 13,18] p=0,0505
Europa	6/128 (4,7%)	NA [NA; NA]	3/128 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,50; 8,38] p=0,3096	2,00 [0,51; 7,82] p=0,3193	2,30% [-2,20%; 6,80%] p=0,3077	2,09 [0,52; 8,36] p=0,2972
Nordamerika	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,28; 6,73] p=0,6911	1,33 [0,32; 5,49] p=0,6902	3,10% [-12,10%; 18,40%] p=0,6884	1,32 [0,29; 5,89] p=0,7186

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4989								
Hochrisiko	11/123 (8,9%)	NA [NA; NA]	4/131 (3,1%)	NA [NA; NA]	3,12 [0,97; 10,07] p=0,0470	2,93 [0,96; 8,96] p=0,0595	5,90% [0,00%; 11,70%] p=0,0481	3,00 [0,96; 9,44] p=0,0595
Standardrisiko	8/69 (11,6%)	NA [NA; NA]	5/69 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,52; 5,42] p=0,3837	1,60 [0,55; 4,65] p=0,3877	4,30% [-5,40%; 14,10%] p=0,3807	1,73 [0,57; 5,29] p=0,3364
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,3038								
Intermediär	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	5,23 [1,07; 25,54] p=0,0263	4,50 [1,02; 19,83] p=0,0469	13,50% [1,90%; 25,00%] p=0,0222	4,95 [1,07; 22,91] p=0,0409
Niedrig	8/126 (6,3%)	NA [NA; NA]	7/127 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,41; 3,31] p=0,7784	1,15 [0,43; 3,08] p=0,7782	0,80% [-5,00%; 6,70%] p=0,7780	1,18 [0,43; 3,24] p=0,7550
Hoch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-0,70%; 20,70%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9195								
Männlich	11/116 (9,5%)	NA [NA; NA]	5/122 (4,1%)	NA [NA; NA]	2,45 [0,82; 7,29] p=0,0980	2,31 [0,83; 6,46] p=0,1091	5,40% [-1,00%; 11,80%] p=0,0985	2,37 [0,82; 6,81] p=0,1106
Weiblich	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	4/86 (4,7%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,66; 7,50] p=0,1898	2,10 [0,67; 6,58] p=0,2014	5,10% [-2,40%; 12,70%] p=0,1815	2,24 [0,69; 7,28] p=0,1789
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5337								
0	13/114 (11,4%)	NA [NA; NA]	7/118 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,78; 5,32] p=0,1386	1,92 [0,80; 4,64] p=0,1465	5,50% [-1,80%; 12,70%] p=0,1378	1,99 [0,79; 4,99] p=0,1423
≥1	7/94 (7,4%)	NA [NA; NA]	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	3,54 [0,71; 17,52] p=0,1014	3,35 [0,71; 15,70] p=0,1249	5,20% [-0,90%; 11,30%] p=0,0942	3,53 [0,73; 17,01] p=0,1156

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,2393								
Ja	16/103 (15,5%)	NA [NA; NA]	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	3,24 [1,14; 9,22] p=0,0220	2,89 [1,10; 7,58] p=0,0310	10,20% [1,80%; 18,50%] p=0,0173	3,06 [1,12; 8,35] p=0,0293
Nein	4/105 (3,8%)	NA [NA; NA]	4/115 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,27; 4,51] p=0,8959	1,09 [0,28; 4,27] p=0,8957	0,30% [-4,60%; 5,30%] p=0,8959	1,11 [0,28; 4,45] p=0,8807
Hypophosphatämie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7679								
IgG	8/100 (8,0%)	NA [NA; NA]	5/97 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,51; 5,07] p=0,4225	1,55 [0,53; 4,58] p=0,4259	2,80% [-4,10%; 9,70%] p=0,4191	1,61 [0,53; 4,93] p=0,4022
Nicht-IgG	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,15; 8,60] p=0,9010	1,13 [0,17; 7,54] p=0,9003	0,70% [-10,80%; 12,30%] p=0,9006	1,14 [0,16; 8,09] p=0,8963
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	5,37 [1,47; 19,64] p=0,0054	4,71 [1,41; 15,71] p=0,0117	5,40% [1,60%; 9,10%] p=0,0049	5,18 [1,49; 18,07] p=0,0098
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9994								
Ja	14/203 (6,9%)	NA [NA; NA]	3/202 (1,5%)	NA [NA; NA]	4,91 [1,39; 17,37] p=0,0067	4,64 [1,35; 15,91] p=0,0145	5,40% [1,50%; 9,30%] p=0,0061	4,83 [1,39; 16,82] p=0,0133
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9925								
Nein	13/203 (6,4%)	NA [NA; NA]	3/198 (1,5%)	NA [NA; NA]	4,45 [1,25; 15,86] p=0,0125	4,23 [1,22; 14,61] p=0,0227	4,90% [1,10%; 8,70%] p=0,0111	4,40 [1,25; 15,43] p=0,0208

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Ja	1/5 (20,0%)	NA [2,96; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9913								
Nein	13/200 (6,5%)	NA [NA; NA]	3/198 (1,5%)	NA [NA; NA]	4,52 [1,27; 16,11] p=0,0115	4,29 [1,24; 14,82] p=0,0213	5,00% [1,20%; 8,80%] p=0,0105	4,47 [1,27; 15,67] p=0,0195
Ja	1/8 (12,5%)	NA [2,96; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9891								
Normal	9/184 (4,9%)	NA [NA; NA]	3/168 (1,8%)	NA [NA; NA]	2,83 [0,75; 10,63] p=0,1093	2,74 [0,75; 9,95] p=0,1257	3,10% [-0,60%; 6,80%] p=0,1003	2,81 [0,76; 10,37] p=0,1214
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,80% [4,60%; 37,10%] p=0,0120	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9925								
≥60 ml/min/1,73 m ²	12/181 (6,6%)	NA [NA; NA]	3/166 (1,8%)	NA [NA; NA]	3,86 [1,07; 13,92] p=0,0276	3,67 [1,05; 12,77] p=0,0411	4,80% [0,70%; 9,00%] p=0,0228	3,82 [1,08; 13,54] p=0,0379
<60 ml/min/1,73 m ²	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,40% [-2,50%; 17,30%] p=0,1416	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9172								
DPd	10/182 (5,5%)	NA [NA; NA]	2/182 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,23 [1,13; 24,23] p=0,0190	5,00 [1,11; 22,50] p=0,0360	4,40% [0,80%; 8,00%] p=0,0180	5,17 [1,13; 23,58] p=0,0340
PVd	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	4,54 [0,47; 43,78] p=0,1622	4,00 [0,48; 33,42] p=0,2006	11,50% [-4,20%; 27,30%] p=0,1501	4,36 [0,49; 39,09] p=0,1877

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9902								
Nein	11/178 (6,2%)	NA [NA; NA]	3/177 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,82 [1,05; 13,94] p=0,0302	3,65 [1,03; 12,85] p=0,0441	4,50% [0,50%; 8,50%] p=0,0286	3,75 [1,04; 13,42] p=0,0426
Ja	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-0,70%; 20,70%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,9336								
Nein	9/164 (5,5%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,99 [1,06; 23,47] p=0,0249	4,77 [1,05; 21,77] p=0,0434	4,30% [0,50%; 8,20%] p=0,0263	4,86 [1,05; 22,49] p=0,0431
Ja	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	4,23 [0,47; 38,05] p=0,1690	3,86 [0,47; 31,55] p=0,2071	8,40% [-2,50%; 19,40%] p=0,1321	4,40 [0,51; 37,65] p=0,1766
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9916								
Weiß	10/157 (6,4%)	NA [NA; NA]	3/157 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,49 [0,94; 12,94] p=0,0477	3,33 [0,94; 11,88] p=0,0634	4,50% [0,10%; 8,80%] p=0,0460	3,45 [0,95; 12,53] p=0,0601
Andere	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80% [0,50%; 15,20%] p=0,0372	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9164								
Nein	9/160 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/160 (1,3%)	NA [NA; NA]	4,71 [1,00; 22,15] p=0,0320	4,50 [0,99; 20,50] p=0,0519	4,40% [0,40%; 8,30%] p=0,0305	4,66 [1,01; 21,55] p=0,0491
Ja	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	5,46 [0,61; 48,66] p=0,0934	5,00 [0,61; 41,22] p=0,1348	8,30% [-1,20%; 17,90%] p=0,0869	5,29 [0,62; 45,25] p=0,1285

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9925								
Nein	9/158 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/164 (1,8%)	NA [NA; NA]	3,24 [0,86; 12,20] p=0,0675	3,11 [0,86; 11,29] p=0,0840	3,90% [-0,30%; 8,00%] p=0,0682	3,19 [0,86; 11,79] p=0,0818
Ja	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [1,70%; 18,30%] p=0,0184	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,8985								
Nein	9/157 (5,7%)	NA [NA; NA]	2/156 (1,3%)	NA [NA; NA]	4,68 [0,99; 22,03] p=0,0328	4,47 [0,98; 20,36] p=0,0528	4,50% [0,40%; 8,50%] p=0,0309	4,62 [1,00; 21,36] p=0,0504
Ja	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	5,54 [0,62; 49,22] p=0,0893	5,10 [0,62; 42,13] p=0,1306	7,90% [-1,10%; 16,90%] p=0,0852	5,39 [0,63; 46,17] p=0,1240
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9999								
Europa	8/128 (6,3%)	NA [NA; NA]	3/128 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,78 [0,72; 10,72] p=0,1240	2,67 [0,72; 9,82] p=0,1404	3,90% [-1,00%; 8,90%] p=0,1216	2,80 [0,74; 10,57] p=0,1279
Andere	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40% [1,80%; 19,10%] p=0,0182	NA [NA; NA] NA
Nordamerika	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,10% [-2,90%; 9,20%] p=0,3096	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9904								
Hochrisiko	10/123 (8,1%)	NA [NA; NA]	3/131 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,78 [1,01; 14,06] p=0,0352	3,55 [1,00; 12,60] p=0,0499	5,80% [0,40%; 11,30%] p=0,0363	3,68 [1,01; 13,38] p=0,0478

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Standardrisiko	4/69 (5,8%)	NA [NA; NA]	0/69 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,80% [0,30%; 11,30%] p=0,0393	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3714								
Weiblich	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	1/86 (1,2%)	NA [NA; NA]	9,22 [1,14; 74,37] p=0,0128	8,41 [1,09; 65,02] p=0,0412	8,60% [2,10%; 15,10%] p=0,0091	9,03 [1,14; 71,32] p=0,0368
Männlich	5/116 (4,3%)	NA [NA; NA]	2/122 (1,6%)	NA [NA; NA]	2,70 [0,51; 14,21] p=0,2238	2,63 [0,52; 13,29] p=0,2422	2,70% [-1,70%; 7,00%] p=0,2265	2,67 [0,52; 13,78] p=0,2398
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8467								
0	10/114 (8,8%)	NA [NA; NA]	2/118 (1,7%)	NA [NA; NA]	5,58 [1,19; 26,04] p=0,0152	5,17 [1,16; 23,11] p=0,0313	7,10% [1,40%; 12,80%] p=0,0148	5,32 [1,17; 24,29] p=0,0309
≥1	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	1/90 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,96 [0,43; 36,09] p=0,1910	3,83 [0,44; 33,62] p=0,2256	3,10% [-1,50%; 7,80%] p=0,1822	4,07 [0,46; 36,42] p=0,2095
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,9590								
Ja	10/103 (9,7%)	NA [NA; NA]	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	4,89 [1,04; 22,95] p=0,0279	4,51 [1,01; 20,07] p=0,0477	7,60% [1,10%; 14,00%] p=0,0213	4,74 [1,04; 21,64] p=0,0445
Nein	4/105 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/115 (0,9%)	NA [NA; NA]	4,51 [0,50; 41,06] p=0,1448	4,38 [0,50; 38,57] p=0,1832	2,90% [-1,10%; 7,00%] p=0,1533	4,49 [0,50; 40,16] p=0,1793
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9918								
IgG	9/100 (9,0%)	NA [NA; NA]	3/97 (3,1%)	NA [NA; NA]	3,10 [0,81; 11,81] p=0,0839	2,91 [0,81; 10,43] p=0,1010	5,90% [-0,70%; 12,50%] p=0,0786	3,09 [0,84; 11,42] p=0,0906
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	0/35 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,70% [-0,70%; 20,10%] p=0,0684	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	23/208 (11,1%)	NA [NA; NA]	55/208 (26,4%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,21; 0,60] p<0,0001	0,42 [0,27; 0,66] p=0,0002	-15,30% [-22,60%; -7,90%] p<0,0001	0,38 [0,23; 0,62] p=0,0001
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9852								
Ja	23/203 (11,3%)	NA [NA; NA]	53/202 (26,2%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,21; 0,61] p=0,0001	0,43 [0,28; 0,68] p=0,0002	-14,90% [-22,40%; -7,40%] p<0,0001	0,39 [0,24; 0,64] p=0,0002
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,30; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833	NA [NA; NA] p=0,9977
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9759								
Nein	22/203 (10,8%)	NA [NA; NA]	51/198 (25,8%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,20; 0,60] p=0,0001	0,42 [0,27; 0,67] p=0,0002	-14,90% [-22,40%; -7,50%] p<0,0001	0,38 [0,23; 0,63] p=0,0002
Ja	1/5 (20,0%)	NA [1,64; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,20; NA]	0,38 [0,03; 4,71] p=0,4543	0,50 [0,07; 3,38] p=0,4770	-20,00% [-66,40%; 26,40%] p=0,3980	0,39 [0,04; 3,51] p=0,4007
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,6285								
Nein	22/200 (11,0%)	NA [NA; NA]	51/198 (25,8%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,21; 0,61] p=0,0001	0,43 [0,27; 0,68] p=0,0003	-14,80% [-22,20%; -7,30%] p=0,0001	0,39 [0,24; 0,64] p=0,0002
Ja	1/8 (12,5%)	NA [1,64; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,20; NA]	0,21 [0,02; 2,48] p=0,2084	0,31 [0,04; 2,27] p=0,2506	-27,50% [-65,50%; 10,50%] p=0,1565	0,24 [0,03; 2,19] p=0,2078
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0668								
Normal	17/184 (9,2%)	NA [NA; NA]	44/168 (26,2%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,16; 0,53] p<0,0001	0,35 [0,21; 0,59] p<0,0001	-17,00% [-24,80%; -9,10%] p<0,0001	0,32 [0,18; 0,56] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Beeinträchtigt	6/24 (25,0%)	NA [3,06; NA]	11/40 (27,5%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,28; 2,79] p=0,8278	0,91 [0,39; 2,14] p=0,8273	-2,50% [-24,70%; 19,70%] p=0,8251	0,92 [0,34; 2,49] p=0,8705
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3264								
≥60 ml/min/1,73 m ²	22/181 (12,2%)	NA [NA; NA]	45/166 (27,1%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,21; 0,65] p=0,0004	0,45 [0,28; 0,71] p=0,0007	-15,00% [-23,20%; -6,70%] p=0,0004	0,41 [0,24; 0,67] p=0,0005
<60 ml/min/1,73 m ²	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	10/42 (23,8%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,02] p=0,0271	0,16 [0,02; 1,15] p=0,0679	-20,10% [-34,80%; -5,40%] p=0,0074	0,14 [0,02; 1,09] p=0,0604
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,5885								
DPd	21/182 (11,5%)	NA [NA; NA]	48/182 (26,4%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,21; 0,64] p=0,0003	0,44 [0,27; 0,70] p=0,0006	-14,80% [-22,70%; -6,90%] p=0,0002	0,40 [0,24; 0,66] p=0,0004
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	7/26 (26,9%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,04; 1,22] p=0,0695	0,29 [0,07; 1,25] p=0,0959	-19,20% [-39,10%; 0,70%] p=0,0581	0,26 [0,05; 1,25] p=0,0917
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6386								
Nein	21/178 (11,8%)	NA [NA; NA]	48/177 (27,1%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,20; 0,63] p=0,0003	0,43 [0,27; 0,69] p=0,0005	-15,30% [-23,40%; -7,20%] p=0,0002	0,39 [0,24; 0,66] p=0,0004
Ja	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,05; 1,29] p=0,0823	0,29 [0,07; 1,31] p=0,1083	-15,90% [-33,10%; 1,30%] p=0,0700	0,27 [0,06; 1,31] p=0,1050
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,3901								
Nein	20/164 (12,2%)	NA [NA; NA]	46/174 (26,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,22; 0,69] p=0,0010	0,46 [0,29; 0,74] p=0,0016	-14,20% [-22,50%; -6,00%] p=0,0007	0,42 [0,25; 0,71] p=0,0012
Ja	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	9/34 (26,5%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,05; 0,82] p=0,0178	0,26 [0,07; 0,88] p=0,0303	-19,70% [-36,20%; -3,10%] p=0,0203	0,23 [0,06; 0,87] p=0,0300

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4903								
Weiß	18/157 (11,5%)	NA [NA; NA]	46/157 (29,3%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,17; 0,57] p<0,0001	0,39 [0,24; 0,64] p=0,0002	-17,80% [-26,50%; -9,10%] p<0,0001	0,35 [0,20; 0,60] p=0,0001
Andere	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,16; 1,64] p=0,2521	0,56 [0,20; 1,54] p=0,2596	-7,80% [-21,10%; 5,40%] p=0,2467	0,54 [0,18; 1,62] p=0,2735
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,4694								
Nein	20/160 (12,5%)	NA [NA; NA]	44/160 (27,5%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,21; 0,68] p=0,0008	0,46 [0,28; 0,73] p=0,0013	-15,00% [-23,60%; -6,40%] p=0,0006	0,41 [0,24; 0,70] p=0,0010
Ja	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,86] p=0,0214	0,27 [0,08; 0,92] p=0,0357	-16,70% [-30,40%; -2,90%] p=0,0173	0,25 [0,07; 0,88] p=0,0316
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,5435								
Nein	20/158 (12,7%)	NA [NA; NA]	46/164 (28,0%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,21; 0,66] p=0,0006	0,45 [0,28; 0,73] p=0,0011	-15,40% [-24,00%; -6,80%] p=0,0005	0,41 [0,24; 0,69] p=0,0008
Ja	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,06; 0,98] p=0,0371	0,29 [0,09; 1,02] p=0,0530	-14,50% [-28,10%; -0,80%] p=0,0375	0,27 [0,07; 1,00] p=0,0493
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3924								
Nein	20/157 (12,7%)	NA [NA; NA]	43/156 (27,6%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,21; 0,69] p=0,0011	0,46 [0,28; 0,75] p=0,0017	-14,80% [-23,60%; -6,10%] p=0,0009	0,42 [0,25; 0,71] p=0,0013
Ja	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,06; 0,79] p=0,0138	0,26 [0,08; 0,85] p=0,0262	-17,20% [-30,30%; -4,00%] p=0,0104	0,23 [0,07; 0,82] p=0,0231

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,1629								
2 oder 3	18/140 (12,9%)	NA [NA; NA]	35/140 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,24; 0,83] p=0,0096	0,51 [0,31; 0,86] p=0,0119	-12,10% [-21,20%; -3,10%] p=0,0087	0,48 [0,27; 0,84] p=0,0106
1	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	20/68 (29,4%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,07; 0,54] p=0,0009	0,25 [0,10; 0,63] p=0,0032	-22,10% [-34,50%; -9,60%] p=0,0005	0,22 [0,08; 0,58] p=0,0022
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,1641								
I	13/136 (9,6%)	NA [NA; NA]	38/131 (29,0%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,13; 0,51] p<0,0001	0,33 [0,18; 0,59] p=0,0002	-19,40% [-28,70%; - 10,20%] p<0,0001	0,29 [0,15; 0,54] p=0,0001
II	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,18; 1,15] p=0,0928	0,53 [0,24; 1,14] p=0,1016	-12,10% [-25,80%; 1,70%] p=0,0859	0,50 [0,21; 1,16] p=0,1074
III	2/12 (16,7%)	NA [0,43; NA]	1/14 (7,1%)	NA [8,51; NA]	2,60 [0,20; 32,90] p=0,4575	2,33 [0,24; 22,66] p=0,4651	9,50% [-15,50%; 34,60%] p=0,4558	2,46 [0,22; 27,12] p=0,4628
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,2364								
≤30%	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	29/119 (24,4%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,23; 0,88] p=0,0177	0,53 [0,30; 0,91] p=0,0204	-11,60% [-21,20%; -2,00%] p=0,0177	0,49 [0,27; 0,90] p=0,0205
≥60%	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,12; 1,62] p=0,2151	0,50 [0,16; 1,53] p=0,2257	-9,50% [-24,40%; 5,30%] p=0,2080	0,48 [0,14; 1,59] p=0,2299
>30% – <60%	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	17/44 (38,6%)	NA [3,02; NA]	0,11 [0,02; 0,52] p=0,0017	0,17 [0,04; 0,67] p=0,0117	-32,20% [-49,00%; - 15,40%] p=0,0002	0,13 [0,03; 0,58] p=0,0073

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1563								
Andere	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	12/48 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,30; 2,05] p=0,6290	0,83 [0,40; 1,74] p=0,6281	-4,20% [-21,00%; 12,60%] p=0,6268	0,77 [0,33; 1,78] p=0,5379
Europa	9/128 (7,0%)	NA [NA; NA]	32/128 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,10; 0,50] p<0,0001	0,28 [0,14; 0,56] p=0,0004	-18,00% [-26,70%; -9,30%] p<0,0001	0,26 [0,12; 0,54] p=0,0004
Nordamerika	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	11/32 (34,4%)	NA [5,13; NA]	0,27 [0,08; 0,98] p=0,0404	0,36 [0,13; 1,02] p=0,0552	-21,90% [-41,90%; -1,80%] p=0,0325	0,30 [0,09; 0,93] p=0,0374
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1475								
Hochrisiko	11/123 (8,9%)	NA [NA; NA]	37/131 (28,2%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,12; 0,52] p<0,0001	0,32 [0,17; 0,59] p=0,0003	-19,30% [-28,50%; - 10,10%] p<0,0001	0,28 [0,14; 0,55] p=0,0002
Standardrisiko	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	16/69 (23,2%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,23; 1,34] p=0,1931	0,63 [0,30; 1,28] p=0,1983	-8,70% [-21,70%; 4,30%] p=0,1887	0,60 [0,27; 1,32] p=0,2006
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,0424								
Niedrig	12/126 (9,5%)	NA [NA; NA]	37/127 (29,1%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,13; 0,52] p<0,0001	0,33 [0,18; 0,60] p=0,0003	-19,60% [-29,00%; - 10,20%] p<0,0001	0,29 [0,15; 0,55] p=0,0002
Hoch	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,41; 5,27] p=0,5645	1,35 [0,48; 3,78] p=0,5640	6,10% [-14,40%; 26,50%] p=0,5592	1,48 [0,47; 4,66] p=0,5062
Intermediär	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,07; 0,83] p=0,0175	0,31 [0,11; 0,88] p=0,0282	-17,30% [-31,10%; -3,50%] p=0,0141	0,27 [0,09; 0,83] p=0,0220

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2633								
Männlich	15/116 (12,9%)	NA [NA; NA]	30/122 (24,6%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,23; 0,90] p=0,0220	0,53 [0,30; 0,93] p=0,0258	-11,70% [-21,40%; -1,90%] p=0,0195	0,48 [0,26; 0,90] p=0,0210
Weiblich	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	25/86 (29,1%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,10; 0,55] p=0,0005	0,30 [0,14; 0,63] p=0,0014	-20,40% [-31,60%; -9,20%] p=0,0004	0,27 [0,12; 0,59] p=0,0012
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8593								
0	12/114 (10,5%)	NA [NA; NA]	31/118 (26,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,16; 0,68] p=0,0021	0,40 [0,22; 0,74] p=0,0035	-15,70% [-25,50%; -6,00%] p=0,0015	0,36 [0,19; 0,70] p=0,0028
≥1	11/94 (11,7%)	NA [NA; NA]	24/90 (26,7%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,17; 0,80] p=0,0099	0,44 [0,23; 0,84] p=0,0134	-15,00% [-26,20%; -3,80%] p=0,0089	0,40 [0,20; 0,82] p=0,0118
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,0143								
Ja	16/103 (15,5%)	NA [NA; NA]	20/93 (21,5%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,32; 1,39] p=0,2822	0,72 [0,40; 1,31] p=0,2836	-6,00% [-16,90%; 4,90%] p=0,2826	0,70 [0,36; 1,34] p=0,2807
Nein	7/105 (6,7%)	NA [NA; NA]	35/115 (30,4%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,07; 0,39] p<0,0001	0,22 [0,10; 0,47] p=0,0001	-23,80% [-33,40%; - 14,10%] p<0,0001	0,19 [0,08; 0,42] p<0,0001
Schlaflosigkeit (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4997								
IgG	13/100 (13,0%)	NA [NA; NA]	29/97 (29,9%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,17; 0,72] p=0,0039	0,43 [0,24; 0,79] p=0,0058	-16,90% [-28,10%; -5,70%] p=0,0032	0,39 [0,20; 0,75] p=0,0048
Nicht-IgG	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,14; 2,94] p=0,5699	0,68 [0,18; 2,61] p=0,5710	-4,60% [-20,20%; 11,00%] p=0,5621	0,68 [0,16; 2,83] p=0,5909

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Depression (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,88] p=0,0065	0,10 [0,01; 0,79] p=0,0290	-4,30% [-7,40%; -1,20%] p=0,0059	0,10 [0,01; 0,75] p=0,0254
Depression (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9994								
Ja	1/203 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/202 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,75] p=0,0058	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0271	-4,50% [-7,60%; -1,30%] p=0,0054	0,10 [0,01; 0,75] p=0,0252
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Depression (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9996								
Nein	1/203 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/198 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,73] p=0,0053	0,10 [0,01; 0,76] p=0,0258	-4,60% [-7,80%; -1,40%] p=0,0052	0,09 [0,01; 0,73] p=0,0242
Ja	0/5 (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
Depression (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9995								
Nein	1/200 (0,5%)	NA [NA; NA]	10/198 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,74] p=0,0057	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0267	-4,60% [-7,80%; -1,30%] p=0,0054	0,10 [0,01; 0,75] p=0,0251
Ja	0/8 (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
Depression (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9995								
≥60 ml/min/1,73 m ²	1/181 (0,6%)	NA [NA; NA]	10/166 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,69] p=0,0037	0,09 [0,01; 0,71] p=0,0220	-5,50% [-9,20%; -1,70%] p=0,0045	0,09 [0,01; 0,69] p=0,0208

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
<60 ml/min/1,73 m ²	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Depression (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9995								
Nein	1/178 (0,6%)	NA [NA; NA]	10/177 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,74] p=0,0057	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0270	-5,10% [-8,70%; -1,50%] p=0,0053	0,10 [0,01; 0,74] p=0,0247
Ja	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	9,20 [2,05; 41,20] p=0,0004	8,74 [2,00; 38,26] p=0,0040	7,30% [3,30%; 11,20%] p=0,0003	8,76 [2,02; 37,91] p=0,0037
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9992								
Ja	17/203 (8,4%)	NA [NA; NA]	2/202 (1,0%)	NA [NA; NA]	9,14 [2,08; 40,10] p=0,0004	8,46 [1,98; 36,14] p=0,0040	7,40% [3,30%; 11,40%] p=0,0003	8,76 [2,02; 37,91] p=0,0037
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9995								
Nein	17/203 (8,4%)	NA [NA; NA]	2/198 (1,0%)	NA [NA; NA]	8,96 [2,04; 39,30] p=0,0005	8,29 [1,94; 35,42] p=0,0043	7,40% [3,30%; 11,40%] p=0,0004	8,58 [1,98; 37,15] p=0,0040
Ja	0/5 (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
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9994								
Nein	17/200 (8,5%)	NA [NA; NA]	2/198 (1,0%)	NA [NA; NA]	9,10 [2,08; 39,95] p=0,0005	8,41 [1,97; 35,94] p=0,0040	7,50% [3,40%; 11,60%] p=0,0004	8,72 [2,01; 37,74] p=0,0038

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Ja	0/8 (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
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9891								
Normal	14/184 (7,6%)	NA [NA; NA]	2/168 (1,2%)	NA [NA; NA]	6,83 [1,53; 30,54] p=0,0039	6,39 [1,47; 27,71] p=0,0132	6,40% [2,30%; 10,60%] p=0,0025	6,55 [1,49; 28,84] p=0,0129
Beeinträchtigt	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-0,70%; 25,70%] p=0,0641	NA [NA; NA] NA
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9885								
≥60 ml/min/1,73 m ²	12/181 (6,6%)	NA [NA; NA]	2/166 (1,2%)	NA [NA; NA]	5,82 [1,28; 26,42] p=0,0104	5,50 [1,25; 24,22] p=0,0241	5,40% [1,40%; 9,40%] p=0,0076	5,64 [1,26; 25,19] p=0,0235
<60 ml/min/1,73 m ²	5/27 (18,5%)	NA [NA; NA]	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,50% [3,90%; 33,20%] p=0,0132	NA [NA; NA] NA
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9911								
DPd	14/182 (7,7%)	NA [NA; NA]	2/182 (1,1%)	NA [NA; NA]	7,50 [1,68; 33,49] p=0,0022	7,00 [1,61; 30,36] p=0,0093	6,60% [2,40%; 10,80%] p=0,0019	7,21 [1,64; 31,72] p=0,0090
PVd	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50% [-0,70%; 23,80%] p=0,0655	NA [NA; NA] NA
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9902								
Nein	14/178 (7,9%)	NA [NA; NA]	2/177 (1,1%)	NA [NA; NA]	7,47 [1,67; 33,37] p=0,0023	6,96 [1,60; 30,18] p=0,0095	6,70% [2,50%; 11,00%] p=0,0019	7,16 [1,63; 31,50] p=0,0092
Ja	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-0,70%; 20,70%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,9898								
Nein	13/164 (7,9%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	7,40 [1,64; 33,34] p=0,0025	6,90 [1,58; 30,09] p=0,0102	6,80% [2,30%; 11,20%] p=0,0027	7,07 [1,59; 31,31] p=0,0100
Ja	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10% [0,60%; 17,60%] p=0,0359	NA [NA; NA] NA
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9934								
Weiß	16/157 (10,2%)	NA [NA; NA]	2/157 (1,3%)	NA [NA; NA]	8,79 [1,99; 38,93] p=0,0007	8,00 [1,87; 34,22] p=0,0050	8,90% [3,90%; 14,00%] p=0,0005	8,32 [1,91; 36,21] p=0,0047
Andere	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-1,80%; 5,80%] p=0,3125	NA [NA; NA] NA
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9921								
Nein	13/160 (8,1%)	NA [NA; NA]	2/160 (1,3%)	NA [NA; NA]	6,99 [1,55; 31,48] p=0,0037	6,50 [1,49; 28,34] p=0,0127	6,90% [2,30%; 11,40%] p=0,0032	6,69 [1,51; 29,63] p=0,0124
Ja	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [0,50%; 16,20%] p=0,0367	NA [NA; NA] NA
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9925								
Nein	13/158 (8,2%)	NA [NA; NA]	2/164 (1,2%)	NA [NA; NA]	7,26 [1,61; 32,73] p=0,0029	6,75 [1,55; 29,42] p=0,0111	7,00% [2,40%; 11,60%] p=0,0028	6,94 [1,57; 30,77] p=0,0107
Ja	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [0,50%; 15,50%] p=0,0371	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9918								
Nein	13/157 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/156 (1,3%)	NA [NA; NA]	6,95 [1,54; 31,34] p=0,0038	6,46 [1,48; 28,15] p=0,0130	7,00% [2,30%; 11,70%] p=0,0032	6,64 [1,50; 29,44] p=0,0127
Ja	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80% [0,50%; 15,20%] p=0,0372	NA [NA; NA] NA
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9911								
2 oder 3	15/140 (10,7%)	NA [NA; NA]	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,70% [5,60%; 15,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
1	2/68 (2,9%)	NA [NA; NA]	2/68 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,14; 7,31] p=1,0000	1,00 [0,14; 6,90] p=1,0000	0,00% [-5,70%; 5,70%] p=1,0000	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9999								
I	10/136 (7,4%)	NA [NA; NA]	0/131 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,40% [3,00%; 11,70%] p=0,0010	NA [NA; NA] NA
II	6/60 (10,0%)	NA [NA; NA]	2/63 (3,2%)	NA [NA; NA]	3,39 [0,66; 17,50] p=0,1265	3,15 [0,66; 15,00] p=0,1496	6,80% [-1,90%; 15,60%] p=0,1258	3,25 [0,66; 16,12] p=0,1486
III	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,9326								
≤30%	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/119 (0,8%)	NA [NA; NA]	10,64 [1,35; 83,70] p=0,0058	9,84 [1,29; 75,10] p=0,0274	7,40% [2,50%; 12,40%] p=0,0033	10,23 [1,32; 79,25] p=0,0260
>30% – <60%	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	6,37 [0,68; 60,05] p=0,0710	5,68 [0,67; 48,38] p=0,1122	10,60% [-2,00%; 23,20%] p=0,0981	5,75 [0,64; 51,45] p=0,1177

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60%	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/42 (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
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9840								
Europa	10/128 (7,8%)	NA [NA; NA]	0/128 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80% [3,20%; 12,50%] p=0,0010	NA [NA; NA] NA
Andere	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	4,27 [0,46; 39,72] p=0,1704	4,00 [0,46; 34,49] p=0,2073	6,30% [-2,60%; 15,10%] p=0,1640	4,04 [0,45; 36,11] p=0,2121
Nordamerika	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	3,21 [0,32; 32,60] p=0,3055	3,00 [0,33; 27,33] p=0,3298	6,30% [-5,50%; 18,00%] p=0,2976	2,95 [0,31; 28,38] p=0,3485
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9911								
Hochrisiko	12/123 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/131 (1,5%)	NA [NA; NA]	6,97 [1,53; 31,83] p=0,0042	6,39 [1,46; 27,98] p=0,0138	8,20% [2,60%; 13,90%] p=0,0043	6,59 [1,48; 29,45] p=0,0135
Standardrisiko	4/69 (5,8%)	NA [NA; NA]	0/69 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,80% [0,30%; 11,30%] p=0,0393	NA [NA; NA] NA
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,9999								
Niedrig	10/126 (7,9%)	NA [NA; NA]	2/127 (1,6%)	NA [NA; NA]	5,39 [1,16; 25,11] p=0,0175	5,04 [1,13; 22,54] p=0,0343	6,40% [1,20%; 11,60%] p=0,0163	5,13 [1,12; 23,41] p=0,0348
Intermediär	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,60% [1,60%; 17,60%] p=0,0187	NA [NA; NA] NA
Hoch	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-2,30%; 15,60%] p=0,1432	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3403								
Weiblich	14/92 (15,2%)	NA [NA; NA]	1/86 (1,2%)	NA [NA; NA]	15,26 [1,96; 118,74] p=0,0008	13,09 [1,76; 97,41] p=0,0120	14,10% [6,40%; 21,70%] p=0,0003	14,02 [1,84; 106,57] p=0,0108
Männlich	3/116 (2,6%)	NA [NA; NA]	1/122 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,21 [0,33; 31,33] p=0,2903	3,15 [0,33; 29,90] p=0,3166	1,80% [-1,50%; 5,10%] p=0,2944	3,18 [0,33; 30,54] p=0,3168
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9886								
≥1	10/94 (10,6%)	NA [NA; NA]	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	5,24 [1,11; 24,61] p=0,0212	4,79 [1,08; 21,25] p=0,0395	8,40% [1,50%; 15,40%] p=0,0174	4,97 [1,09; 22,69] p=0,0384
0	7/114 (6,1%)	NA [NA; NA]	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [1,70%; 10,50%] p=0,0063	NA [NA; NA] NA
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,6408								
Ja	12/103 (11,7%)	NA [NA; NA]	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	12,13 [1,55; 95,23] p=0,0030	10,83 [1,44; 81,73] p=0,0208	10,60% [4,00%; 17,10%] p=0,0015	11,40 [1,48; 87,68] p=0,0194
Nein	5/105 (4,8%)	NA [NA; NA]	1/115 (0,9%)	NA [NA; NA]	5,70 [0,66; 49,61] p=0,0773	5,48 [0,65; 46,11] p=0,1178	3,90% [-0,50%; 8,30%] p=0,0838	5,56 [0,65; 47,59] p=0,1173
Hypotonie (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9926								
IgG	12/100 (12,0%)	NA [NA; NA]	2/97 (2,1%)	NA [NA; NA]	6,48 [1,41; 29,76] p=0,0068	5,82 [1,34; 25,33] p=0,0189	9,90% [3,00%; 16,90%] p=0,0052	6,10 [1,36; 27,23] p=0,0179
Nicht-IgG	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/35 (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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	1/208 (0,5%)	NA [NA; NA]	15/208 (7,2%)	NA [NA; NA]	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0004	0,07 [0,01; 0,50] p=0,0088	-6,70% [-10,40%; -3,10%] p=0,0003	0,06 [0,01; 0,46] p=0,0068
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9992								
Ja	1/203 (0,5%)	NA [NA; NA]	15/202 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0003	0,07 [0,01; 0,50] p=0,0083	-6,90% [-10,70%; -3,20%] p=0,0003	0,06 [0,01; 0,44] p=0,0059
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9944								
Nein	1/203 (0,5%)	NA [NA; NA]	14/198 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,50] p=0,0005	0,07 [0,01; 0,53] p=0,0097	-6,60% [-10,30%; -2,90%] p=0,0005	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0072
Ja	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [17,41; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9985
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9935								
Nein	1/200 (0,5%)	NA [NA; NA]	14/198 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,51] p=0,0006	0,07 [0,01; 0,53] p=0,0101	-6,60% [-10,30%; -2,90%] p=0,0005	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0074
Ja	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [17,41; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9984
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9929								
Normal	1/184 (0,5%)	NA [NA; NA]	12/168 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,55] p=0,0011	0,08 [0,01; 0,58] p=0,0128	-6,60% [-10,60%; -2,60%] p=0,0014	0,07 [0,01; 0,52] p=0,0098

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Beeinträchtigt	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,50% [-15,70%; 0,70%] p=0,0717	NA [NA; NA] p=0,9959
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9933								
≥60 ml/min/1,73 m ²	1/181 (0,6%)	NA [NA; NA]	11/166 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0020	0,08 [0,01; 0,64] p=0,0168	-6,10% [-10,00%; -2,10%] p=0,0025	0,07 [0,01; 0,58] p=0,0133
<60 ml/min/1,73 m ²	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,50% [-18,40%; -0,60%] p=0,0355	NA [NA; NA] p=0,9951
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9936								
DPd	1/182 (0,5%)	NA [NA; NA]	14/182 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,51] p=0,0006	0,07 [0,01; 0,54] p=0,0104	-7,10% [-11,20%; -3,10%] p=0,0005	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0073
PVd	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,80% [-11,20%; 3,50%] p=0,3078	NA [NA; NA] p=0,9984
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9905								
Ja	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,06; 17,33] p=0,9813	1,03 [0,07; 15,78] p=0,9812	0,10% [-8,80%; 9,00%] p=0,9812	0,81 [0,05; 13,03] p=0,8843
Nein	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA]	14/177 (7,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,90% [-11,90%; -3,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9905
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,9911								
Nein	1/164 (0,6%)	NA [NA; NA]	12/174 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,64] p=0,0027	0,09 [0,01; 0,67] p=0,0191	-6,30% [-10,20%; -2,30%] p=0,0018	0,08 [0,01; 0,60] p=0,0145
Ja	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,80% [-18,40%; 0,70%] p=0,0697	NA [NA; NA] p=0,9972

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9939								
Weiß	1/157 (0,6%)	NA [NA; NA]	13/157 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,55] p=0,0011	0,08 [0,01; 0,58] p=0,0129	-7,60% [-12,10%; -3,20%] p=0,0008	0,07 [0,01; 0,51] p=0,0090
Andere	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,90% [-9,20%; 1,40%] p=0,1491	NA [NA; NA] p=0,9964
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9913								
Ja	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,04; 5,58] p=0,5595	0,50 [0,05; 5,33] p=0,5660	-2,10% [-9,00%; 4,90%] p=0,5568	0,41 [0,04; 4,49] p=0,4612
Nein	0/160 (0,0%)	NA [NA; NA]	13/160 (8,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,10% [-12,40%; -3,90%] p=0,0002	NA [NA; NA] p=0,9909
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9912								
Ja	1/50 (2,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,05; 14,46] p=0,9275	0,88 [0,06; 13,66] p=0,9272	-0,30% [-6,10%; 5,60%] p=0,9274	0,77 [0,05; 12,30] p=0,8530
Nein	0/158 (0,0%)	NA [NA; NA]	14/164 (8,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,50% [-12,80%; -4,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9905
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9914								
Ja	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,69] p=0,5713	0,51 [0,05; 5,45] p=0,5773	-1,90% [-8,40%; 4,60%] p=0,5676	0,43 [0,04; 4,82] p=0,4975
Nein	0/157 (0,0%)	NA [NA; NA]	13/156 (8,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-12,70%; -4,00%] p=0,0002	NA [NA; NA] p=0,9909

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9923								
2 oder 3	1/140 (0,7%)	NA [NA; NA]	11/140 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,66] p=0,0032	0,09 [0,01; 0,69] p=0,0208	-7,10% [-11,80%; -2,50%] p=0,0027	0,08 [0,01; 0,62] p=0,0154
1	0/68 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/68 (5,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,90% [-11,50%; -0,30%] p=0,0392	NA [NA; NA] p=0,9949
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9999								
II	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,30] p=0,1905	0,26 [0,03; 2,28] p=0,2254	-4,70% [-11,50%; 2,20%] p=0,1795	0,20 [0,02; 1,83] p=0,1558
I	0/136 (0,0%)	NA [NA; NA]	10/131 (7,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,60% [-12,20%; -3,10%] p=0,0010	NA [NA; NA] p=0,9920
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/14 (7,1%)	NA [31,74; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,10% [-20,60%; 6,30%] p=0,2994	NA [NA; NA] p=0,9984
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=1,0000								
≤30%	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	11/119 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,58] p=0,0016	0,08 [0,01; 0,62] p=0,0155	-8,50% [-13,90%; -3,10%] p=0,0021	0,07 [0,01; 0,58] p=0,0128
>30% – <60%	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,80% [-14,30%; 0,60%] p=0,0728	NA [NA; NA] p=0,9972
≥60%	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,40% [-7,00%; 2,20%] p=0,3115	NA [NA; NA] p=0,9975
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9999								
Europa	1/128 (0,8%)	NA [NA; NA]	10/128 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,74] p=0,0056	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0270	-7,00% [-11,90%; -2,10%] p=0,0049	0,09 [0,01; 0,73] p=0,0238

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nordamerika	0/32 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,10% [-9,20%; 2,90%] p=0,3096	NA [NA; NA] p=0,9984
Andere	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-16,20%; -0,50%] p=0,0367	NA [NA; NA] p=0,9949
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,9999								
Intermediär	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,04; 5,58] p=0,5599	0,50 [0,05; 5,35] p=0,5664	-1,90% [-8,30%; 4,50%] p=0,5573	0,40 [0,04; 4,39] p=0,4514
Niedrig	0/126 (0,0%)	NA [NA; NA]	12/127 (9,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,40% [-14,50%; -4,40%] p=0,0003	NA [NA; NA] p=0,9912
Hoch	0/30 (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
Katarakt (Jegliche Unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9907								
Männlich	1/116 (0,9%)	NA [NA; NA]	9/122 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,01; 0,88] p=0,0125	0,12 [0,01; 0,91] p=0,0401	-6,50% [-11,40%; -1,60%] p=0,0097	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0281
Weiblich	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/86 (7,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,00% [-12,40%; -1,60%] p=0,0111	NA [NA; NA] p=0,9938

Tabelle 4-243 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 - PT, Studie CARTITUDE-4*

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	87/208 (41,8%)	NA [NA; NA]	41/208 (19,7%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,93; 4,74] p<0,0001	2,12 [1,55; 2,91] p<0,0001	22,00% [13,50%; 30,50%] p<0,0001	2,34 [1,61; 3,41] p<0,0001
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9784								
Ja	85/203 (41,9%)	NA [NA; NA]	41/202 (20,3%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,82; 4,40] p<0,0001	2,06 [1,50; 2,83] p<0,0001	21,60% [12,80%; 30,30%] p<0,0001	2,21 [1,52; 3,21] p<0,0001
Nein	2/5 (40,0%)	NA [0,49; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,6566								
Nein	84/203 (41,4%)	NA [NA; NA]	39/198 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,84; 4,50] p<0,0001	2,10 [1,52; 2,91] p<0,0001	21,70% [12,90%; 30,40%] p<0,0001	2,26 [1,54; 3,31] p<0,0001
Ja	3/5 (60,0%)	4,17 [0,49; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,82; NA]	6,00 [0,56; 63,98] p=0,1345	3,00 [0,72; 12,55] p=0,1325	40,00% [-9,60%; 89,60%] p=0,1138	3,41 [0,57; 20,45] p=0,1801
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,7810								
Nein	83/200 (41,5%)	NA [NA; NA]	39/198 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,85; 4,53] p<0,0001	2,11 [1,52; 2,92] p<0,0001	21,80% [13,00%; 30,60%] p<0,0001	2,27 [1,55; 3,32] p<0,0001
Ja	4/8 (50,0%)	NA [0,49; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,82; NA]	4,00 [0,50; 31,98] p=0,1923	2,50 [0,60; 10,34] p=0,2060	30,00% [-12,60%; 72,60%] p=0,1675	2,85 [0,52; 15,62] p=0,2266

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1181								
Normal	77/184 (41,8%)	NA [NA; NA]	28/168 (16,7%)	NA [NA; NA]	3,60 [2,18; 5,93] p<0,0001	2,51 [1,72; 3,67] p<0,0001	25,20% [16,10%; 34,30%] p<0,0001	2,78 [1,80; 4,29] p<0,0001
Beeinträchtigt	10/24 (41,7%)	NA [0,95; NA]	13/40 (32,5%)	NA [32,13; NA]	1,48 [0,52; 4,23] p=0,4629	1,28 [0,67; 2,46] p=0,4543	9,20% [-15,30%; 33,70%] p=0,4632	1,29 [0,56; 2,93] p=0,5506
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5179								
≥60 ml/min/1,73 m ²	75/181 (41,4%)	NA [NA; NA]	30/166 (18,1%)	NA [NA; NA]	3,21 [1,96; 5,25] p<0,0001	2,29 [1,59; 3,31] p<0,0001	23,40% [14,10%; 32,60%] p<0,0001	2,50 [1,64; 3,83] p<0,0001
<60 ml/min/1,73 m ²	12/27 (44,4%)	NA [1,05; NA]	11/42 (26,2%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,81; 6,28] p=0,1191	1,70 [0,88; 3,28] p=0,1163	18,30% [-4,70%; 41,20%] p=0,1195	1,78 [0,79; 4,04] p=0,1662
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,8874								
DPd	72/182 (39,6%)	NA [NA; NA]	33/182 (18,1%)	NA [NA; NA]	2,96 [1,83; 4,78] p<0,0001	2,18 [1,53; 3,12] p<0,0001	21,40% [12,40%; 30,50%] p<0,0001	2,32 [1,54; 3,50] p<0,0001
PVd	15/26 (57,7%)	1,92 [0,59; NA]	8/26 (30,8%)	NA [2,69; NA]	3,07 [0,98; 9,59] p=0,0529	1,88 [0,96; 3,64] p=0,0635	26,90% [0,90%; 52,90%] p=0,0423	2,32 [0,98; 5,49] p=0,0550
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2436								
Nein	70/178 (39,3%)	NA [NA; NA]	35/177 (19,8%)	NA [NA; NA]	2,63 [1,63; 4,24] p<0,0001	1,99 [1,40; 2,82] p=0,0001	19,60% [10,30%; 28,80%] p<0,0001	2,10 [1,40; 3,15] p=0,0004
Ja	17/30 (56,7%)	3,61 [0,76; NA]	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	5,45 [1,73; 17,16] p=0,0029	2,93 [1,34; 6,41] p=0,0072	37,30% [14,80%; 59,80%] p=0,0012	3,53 [1,39; 8,97] p=0,0081

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,2032								
Nein	69/164 (42,1%)	NA [16,69; NA]	37/174 (21,3%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,67; 4,33] p<0,0001	1,98 [1,41; 2,77] p<0,0001	20,80% [11,10%; 30,50%] p<0,0001	2,07 [1,39; 3,08] p=0,0004
Ja	18/44 (40,9%)	NA [2,99; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	5,19 [1,56; 17,31] p=0,0048	3,48 [1,30; 9,33] p=0,0133	29,10% [11,00%; 47,30%] p=0,0016	4,11 [1,39; 12,16] p=0,0107
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3008								
Weiß	72/157 (45,9%)	NA [4,73; NA]	31/157 (19,7%)	NA [NA; NA]	3,44 [2,08; 5,69] p<0,0001	2,32 [1,62; 3,32] p<0,0001	26,10% [16,10%; 36,10%] p<0,0001	2,54 [1,67; 3,87] p<0,0001
Andere	15/51 (29,4%)	NA [NA; NA]	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,68; 4,27] p=0,2521	1,50 [0,74; 3,02] p=0,2561	9,80% [-6,80%; 26,40%] p=0,2467	1,54 [0,69; 3,44] p=0,2865
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,7381								
Nein	63/160 (39,4%)	NA [NA; NA]	30/160 (18,8%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,69; 4,68] p<0,0001	2,10 [1,44; 3,06] p=0,0001	20,60% [10,90%; 30,30%] p<0,0001	2,23 [1,44; 3,44] p=0,0003
Ja	24/48 (50,0%)	4,60 [1,58; NA]	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	3,36 [1,40; 8,10] p=0,0061	2,18 [1,21; 3,94] p=0,0097	27,10% [8,60%; 45,60%] p=0,0041	2,50 [1,22; 5,10] p=0,0121
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,7969								
Nein	63/158 (39,9%)	NA [NA; NA]	31/164 (18,9%)	NA [NA; NA]	2,85 [1,72; 4,71] p<0,0001	2,11 [1,46; 3,06] p<0,0001	21,00% [11,30%; 30,70%] p<0,0001	2,24 [1,46; 3,44] p=0,0002
Ja	24/50 (48,0%)	NA [1,58; NA]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	3,14 [1,28; 7,70] p=0,0114	2,11 [1,14; 3,91] p=0,0175	25,30% [6,70%; 43,80%] p=0,0077	2,42 [1,15; 5,06] p=0,0193

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,4441								
Nein	61/157 (38,9%)	NA [NA; NA]	30/156 (19,2%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,60; 4,45] p=0,0001	2,02 [1,39; 2,94] p=0,0003	19,60% [9,80%; 29,40%] p<0,0001	2,12 [1,37; 3,29] p=0,0007
Ja	26/51 (51,0%)	4,60 [1,38; NA]	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	3,88 [1,64; 9,19] p=0,0017	2,41 [1,34; 4,35] p=0,0035	29,80% [12,20%; 47,50%] p=0,0009	2,84 [1,40; 5,75] p=0,0038
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,7775								
2 oder 3	59/140 (42,1%)	NA [8,61; NA]	29/140 (20,7%)	NA [NA; NA]	2,79 [1,64; 4,73] p=0,0001	2,03 [1,39; 2,97] p=0,0002	21,40% [10,80%; 32,00%] p<0,0001	2,19 [1,40; 3,41] p=0,0006
1	28/68 (41,2%)	NA [5,06; NA]	12/68 (17,6%)	NA [NA; NA]	3,27 [1,49; 7,19] p=0,0027	2,33 [1,30; 4,20] p=0,0047	23,50% [8,70%; 38,30%] p=0,0018	2,54 [1,29; 5,00] p=0,0070
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,7673								
I	48/136 (35,3%)	NA [NA; NA]	21/131 (16,0%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,59; 5,13] p=0,0003	2,20 [1,40; 3,46] p=0,0006	19,30% [9,10%; 29,50%] p=0,0002	2,34 [1,40; 3,90] p=0,0012
II	31/60 (51,7%)	10,84 [2,83; NA]	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	3,14 [1,47; 6,72] p=0,0028	2,03 [1,25; 3,32] p=0,0044	26,30% [9,70%; 42,90%] p=0,0019	2,21 [1,21; 4,05] p=0,0099
III	8/12 (66,7%)	1,15 [0,20; NA]	4/14 (28,6%)	NA [0,82; NA]	5,00 [0,94; 26,53] p=0,0568	2,33 [0,93; 5,85] p=0,0710	38,10% [2,40%; 73,80%] p=0,0363	3,17 [0,95; 10,61] p=0,0605
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,7215								
≤30%	44/133 (33,1%)	NA [NA; NA]	16/119 (13,4%)	NA [NA; NA]	3,18 [1,68; 6,03] p=0,0003	2,46 [1,47; 4,12] p=0,0006	19,60% [9,60%; 29,70%] p=0,0001	2,65 [1,49; 4,70] p=0,0009
≥60%	30/42 (71,4%)	0,87 [0,69; 3,58]	15/42 (35,7%)	NA [1,22; NA]	4,50 [1,79; 11,29] p=0,0011	2,00 [1,28; 3,13] p=0,0025	35,70% [15,80%; 55,60%] p=0,0004	2,52 [1,35; 4,70] p=0,0036

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
>30% – <60%	13/31 (41,9%)	NA [4,21; NA]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,90; 6,70] p=0,0776	1,84 [0,93; 3,66] p=0,0794	19,20% [-2,10%; 40,50%] p=0,0776	1,83 [0,80; 4,17] p=0,1526
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1749								
Europa	60/128 (46,9%)	NA [3,98; NA]	23/128 (18,0%)	NA [NA; NA]	4,03 [2,28; 7,12] p<0,0001	2,61 [1,73; 3,94] p<0,0001	28,90% [18,00%; 39,80%] p<0,0001	2,99 [1,84; 4,83] p<0,0001
Andere	19/48 (39,6%)	NA [8,61; NA]	14/48 (29,2%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,68; 3,72] p=0,2852	1,36 [0,77; 2,38] p=0,2874	10,40% [-8,50%; 29,30%] p=0,2797	1,35 [0,68; 2,70] p=0,3907
Nordamerika	8/32 (25,0%)	NA [NA; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,62; 8,72] p=0,2037	2,00 [0,67; 5,98] p=0,2150	12,50% [-6,40%; 31,40%] p=0,1944	2,02 [0,61; 6,72] p=0,2495
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5896								
Hochrisiko	59/123 (48,0%)	NA [3,98; NA]	29/131 (22,1%)	NA [NA; NA]	3,24 [1,88; 5,58] p<0,0001	2,17 [1,50; 3,14] p<0,0001	25,80% [14,50%; 37,20%] p<0,0001	2,34 [1,50; 3,65] p=0,0002
Standardrisiko	24/69 (34,8%)	NA [NA; NA]	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	3,56 [1,51; 8,39] p=0,0029	2,67 [1,34; 5,31] p=0,0053	21,70% [8,00%; 35,50%] p=0,0020	2,96 [1,37; 6,36] p=0,0056
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8206								
Niedrig	42/126 (33,3%)	NA [NA; NA]	17/127 (13,4%)	NA [NA; NA]	3,23 [1,72; 6,08] p=0,0002	2,49 [1,50; 4,13] p=0,0004	19,90% [9,80%; 30,10%] p=0,0001	2,67 [1,52; 4,69] p=0,0007
Intermediär	24/52 (46,2%)	NA [3,98; NA]	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,57 [1,12; 5,91] p=0,0249	1,85 [1,06; 3,21] p=0,0303	21,20% [3,20%; 39,10%] p=0,0209	1,96 [1,00; 3,85] p=0,0510
Hoch	21/30 (70,0%)	1,69 [0,49; 3,94]	11/29 (37,9%)	NA [0,69; NA]	3,82 [1,29; 11,28] p=0,0143	1,84 [1,10; 3,11] p=0,0212	32,10% [8,00%; 56,20%] p=0,0091	2,19 [1,05; 4,55] p=0,0355

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1416								
Männlich	49/116 (42,2%)	NA [8,61; NA]	29/122 (23,8%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,34; 4,09] p=0,0025	1,78 [1,21; 2,60] p=0,0032	18,50% [6,70%; 30,20%] p=0,0020	1,85 [1,17; 2,93] p=0,0088
Weiblich	38/92 (41,3%)	NA [5,06; NA]	12/86 (14,0%)	NA [NA; NA]	4,34 [2,08; 9,07] p<0,0001	2,96 [1,66; 5,28] p=0,0002	27,40% [14,90%; 39,80%] p<0,0001	3,35 [1,75; 6,42] p=0,0003
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7736								
0	50/114 (43,9%)	NA [4,73; NA]	23/118 (19,5%)	NA [NA; NA]	3,23 [1,79; 5,80] p<0,0001	2,25 [1,48; 3,43] p=0,0002	24,40% [12,80%; 35,90%] p<0,0001	2,44 [1,49; 3,99] p=0,0004
≥1	37/94 (39,4%)	NA [8,61; NA]	18/90 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,60 [1,34; 5,03] p=0,0042	1,97 [1,21; 3,19] p=0,0060	19,40% [6,50%; 32,20%] p=0,0032	2,12 [1,21; 3,73] p=0,0090
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,6501								
Nein	45/105 (42,9%)	NA [5,26; NA]	21/115 (18,3%)	NA [NA; NA]	3,36 [1,82; 6,18] p<0,0001	2,35 [1,50; 3,66] p=0,0002	24,60% [12,80%; 36,40%] p<0,0001	2,53 [1,51; 4,25] p=0,0005
Ja	42/103 (40,8%)	NA [4,73; NA]	20/93 (21,5%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,34; 4,73] p=0,0039	1,90 [1,21; 2,98] p=0,0056	19,30% [6,60%; 31,90%] p=0,0028	2,02 [1,19; 3,45] p=0,0095
Thrombozytopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3590								
IgG	38/100 (38,0%)	NA [NA; NA]	17/97 (17,5%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,49; 5,59] p=0,0014	2,17 [1,32; 3,57] p=0,0024	20,50% [8,30%; 32,60%] p=0,0010	2,31 [1,30; 4,10] p=0,0041
Nicht-IgG	21/31 (67,7%)	0,95 [0,59; 16,69]	9/35 (25,7%)	NA [NA; NA]	6,07 [2,08; 17,66] p=0,0007	2,63 [1,43; 4,86] p=0,0020	42,00% [20,10%; 63,90%] p=0,0002	3,34 [1,52; 7,31] p=0,0026

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	74/208 (35,6%)	NA [NA; NA]	31/208 (14,9%)	NA [NA; NA]	3,54 [2,13; 5,88] p<0,0001	2,39 [1,67; 3,43] p<0,0001	20,50% [12,80%; 28,30%] p<0,0001	2,79 [1,82; 4,26] p<0,0001
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,4481								
Ja	72/203 (35,5%)	NA [NA; NA]	29/202 (14,4%)	NA [NA; NA]	3,28 [2,01; 5,34] p<0,0001	2,47 [1,68; 3,63] p<0,0001	21,10% [12,90%; 29,30%] p<0,0001	2,75 [1,78; 4,23] p<0,0001
Nein	2/5 (40,0%)	NA [0,72; NA]	2/6 (33,3%)	NA [1,61; NA]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,20 [0,25; 5,71] p=0,8188	6,70% [-50,50%; 63,80%] p=0,8192	1,23 [0,17; 8,74] p=0,8398
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9746								
Nein	71/203 (35,0%)	NA [NA; NA]	31/198 (15,7%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,79; 4,68] p<0,0001	2,23 [1,54; 3,25] p<0,0001	19,30% [11,00%; 27,60%] p<0,0001	2,45 [1,61; 3,74] p<0,0001
Ja	3/5 (60,0%)	2,66 [0,36; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [17,10%; 100,00%] p=0,0062	NA [NA; NA] NA
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9749								
Nein	70/200 (35,0%)	NA [NA; NA]	31/198 (15,7%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,79; 4,69] p<0,0001	2,23 [1,54; 3,25] p<0,0001	19,30% [11,00%; 27,70%] p<0,0001	2,46 [1,61; 3,75] p<0,0001
Ja	4/8 (50,0%)	NA [0,36; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [15,40%; 84,60%] p=0,0047	NA [NA; NA] NA
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0526								
Normal	66/184 (35,9%)	NA [NA; NA]	19/168 (11,3%)	NA [NA; NA]	4,39 [2,49; 7,71] p<0,0001	3,17 [1,99; 5,05] p<0,0001	24,60% [16,10%; 33,00%] p<0,0001	3,56 [2,14; 5,94] p<0,0001

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Beeinträchtigt	8/24 (33,3%)	NA [2,99; NA]	12/40 (30,0%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,39; 3,45] p=0,7823	1,11 [0,53; 2,32] p=0,7795	3,30% [-20,30%; 26,90%] p=0,7820	1,25 [0,51; 3,05] p=0,6302
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3349								
≥60 ml/min/1,73 m ²	60/181 (33,1%)	NA [NA; NA]	19/166 (11,4%)	NA [NA; NA]	3,84 [2,17; 6,78] p<0,0001	2,90 [1,81; 4,64] p<0,0001	21,70% [13,30%; 30,10%] p<0,0001	3,28 [1,96; 5,49] p<0,0001
<60 ml/min/1,73 m ²	14/27 (51,9%)	5,19 [2,04; NA]	12/42 (28,6%)	NA [NA; NA]	2,69 [0,98; 7,38] p=0,0532	1,81 [0,99; 3,31] p=0,0518	23,30% [0,00%; 46,60%] p=0,0500	1,91 [0,88; 4,14] p=0,0996
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,0741								
DPd	60/182 (33,0%)	NA [NA; NA]	29/182 (15,9%)	NA [NA; NA]	2,60 [1,57; 4,29] p=0,0002	2,07 [1,40; 3,06] p=0,0003	17,00% [8,40%; 25,70%] p=0,0001	2,24 [1,44; 3,50] p=0,0004
PVd	14/26 (53,8%)	4,50 [2,40; NA]	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	14,00 [2,73; 71,86] p=0,0004	7,00 [1,76; 27,78] p=0,0057	46,20% [24,40%; 67,90%] p<0,0001	9,10 [2,06; 40,20] p=0,0036
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2338								
Nein	55/178 (30,9%)	NA [NA; NA]	25/177 (14,1%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,60; 4,62] p=0,0002	2,19 [1,43; 3,35] p=0,0003	16,80% [8,30%; 25,30%] p=0,0001	2,35 [1,47; 3,78] p=0,0004
Ja	19/30 (63,3%)	3,66 [1,35; NA]	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	7,20 [2,26; 22,95] p=0,0005	3,27 [1,52; 7,06] p=0,0025	44,00% [21,80%; 66,10%] p<0,0001	4,47 [1,77; 11,25] p=0,0015
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,3361								
Nein	58/164 (35,4%)	NA [NA; NA]	23/174 (13,2%)	NA [NA; NA]	3,59 [2,09; 6,18] p<0,0001	2,68 [1,74; 4,13] p<0,0001	22,10% [13,30%; 31,00%] p<0,0001	2,93 [1,81; 4,75] p<0,0001
Ja	16/44 (36,4%)	NA [3,88; NA]	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,68; 5,06] p=0,2263	1,54 [0,75; 3,18] p=0,2367	12,80% [-7,30%; 33,00%] p=0,2115	1,76 [0,75; 4,12] p=0,1924

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2983								
Weiß	60/157 (38,2%)	NA [NA; NA]	23/157 (14,6%)	NA [NA; NA]	3,60 [2,08; 6,23] p<0,0001	2,61 [1,70; 4,00] p<0,0001	23,60% [14,20%; 33,00%] p<0,0001	3,00 [1,85; 4,86] p<0,0001
Andere	14/51 (27,5%)	NA [NA; NA]	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,77; 5,38] p=0,1506	1,75 [0,81; 3,81] p=0,1581	11,80% [-4,00%; 27,60%] p=0,1444	1,73 [0,73; 4,13] p=0,2156
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3349								
Nein	52/160 (32,5%)	NA [NA; NA]	24/160 (15,0%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,58; 4,71] p=0,0002	2,17 [1,41; 3,33] p=0,0004	17,50% [8,40%; 26,60%] p=0,0002	2,34 [1,44; 3,80] p=0,0006
Ja	22/48 (45,8%)	NA [3,12; NA]	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	4,96 [1,86; 13,23] p=0,0009	3,14 [1,48; 6,66] p=0,0028	31,30% [14,00%; 48,50%] p=0,0004	3,80 [1,62; 8,91] p=0,0021
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,1537								
Nein	49/158 (31,0%)	NA [NA; NA]	25/164 (15,2%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,45; 4,30] p=0,0008	2,03 [1,32; 3,13] p=0,0012	15,80% [6,70%; 24,80%] p=0,0007	2,18 [1,34; 3,52] p=0,0016
Ja	25/50 (50,0%)	5,75 [2,76; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	6,33 [2,27; 17,64] p=0,0002	3,67 [1,66; 8,11] p=0,0013	36,40% [19,20%; 53,50%] p<0,0001	4,59 [1,88; 11,20] p=0,0008
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3303								
Nein	50/157 (31,8%)	NA [NA; NA]	23/156 (14,7%)	NA [NA; NA]	2,70 [1,55; 4,71] p=0,0004	2,16 [1,39; 3,36] p=0,0006	17,10% [7,90%; 26,30%] p=0,0003	2,33 [1,42; 3,81] p=0,0008
Ja	24/51 (47,1%)	NA [2,96; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	4,89 [1,92; 12,42] p=0,0005	3,06 [1,52; 6,16] p=0,0018	31,70% [14,80%; 48,50%] p=0,0002	3,73 [1,67; 8,31] p=0,0013

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,6055								
2 oder 3	55/140 (39,3%)	NA [NA; NA]	22/140 (15,7%)	NA [NA; NA]	3,47 [1,97; 6,12] p<0,0001	2,50 [1,62; 3,86] p<0,0001	23,60% [13,50%; 33,70%] p<0,0001	2,86 [1,74; 4,69] p<0,0001
1	19/68 (27,9%)	NA [NA; NA]	9/68 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,05; 6,12] p=0,0346	2,11 [1,03; 4,33] p=0,0415	14,70% [1,30%; 28,10%] p=0,0310	2,20 [1,00; 4,87] p=0,0512
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,2423								
I	33/136 (24,3%)	NA [NA; NA]	9/131 (6,9%)	NA [NA; NA]	4,34 [1,99; 9,50] p<0,0001	3,53 [1,76; 7,09] p=0,0004	17,40% [9,00%; 25,80%] p<0,0001	3,80 [1,82; 7,94] p=0,0004
II	32/60 (53,3%)	3,32 [2,20; NA]	19/63 (30,2%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,26; 5,54] p=0,0094	1,77 [1,13; 2,76] p=0,0119	23,20% [6,20%; 40,10%] p=0,0074	2,07 [1,17; 3,66] p=0,0121
III	9/12 (75,0%)	2,12 [0,20; NA]	3/14 (21,4%)	NA [4,83; NA]	11,00 [1,77; 68,35] p=0,0074	3,50 [1,22; 10,05] p=0,0199	53,60% [21,00%; 86,20%] p=0,0013	5,90 [1,56; 22,28] p=0,0089
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3678								
≤30%	41/133 (30,8%)	NA [NA; NA]	12/119 (10,1%)	NA [NA; NA]	3,97 [1,97; 8,01] p<0,0001	3,06 [1,69; 5,54] p=0,0002	20,70% [11,20%; 30,30%] p<0,0001	3,42 [1,80; 6,51] p=0,0002
≥60%	23/42 (54,8%)	2,69 [2,04; NA]	10/42 (23,8%)	NA [NA; NA]	3,87 [1,52; 9,86] p=0,0039	2,30 [1,25; 4,22] p=0,0071	31,00% [11,10%; 50,80%] p=0,0022	2,73 [1,29; 5,74] p=0,0083
>30% – <60%	10/31 (32,3%)	NA [4,96; NA]	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,65; 5,29] p=0,2503	1,58 [0,73; 3,42] p=0,2489	11,80% [-8,50%; 32,10%] p=0,2549	1,64 [0,66; 4,04] p=0,2840
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1859								
Europa	54/128 (42,2%)	NA [4,99; NA]	19/128 (14,8%)	NA [NA; NA]	4,19 [2,30; 7,63] p<0,0001	2,84 [1,79; 4,51] p<0,0001	27,30% [16,80%; 37,90%] p<0,0001	3,40 [2,01; 5,74] p<0,0001

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	15/48 (31,3%)	NA [NA; NA]	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	2,66 [0,97; 7,29] p=0,0533	2,14 [0,96; 4,78] p=0,0628	16,70% [0,20%; 33,10%] p=0,0475	2,18 [0,89; 5,34] p=0,0892
Nordamerika	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,26; 3,85] p=1,0000	1,00 [0,32; 3,12] p=1,0000	0,00% [-17,80%; 17,80%] p=1,0000	1,01 [0,29; 3,50] p=0,9829
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7756								
Hochrisiko	49/123 (39,8%)	NA [NA; NA]	20/131 (15,3%)	NA [NA; NA]	3,67 [2,02; 6,68] p<0,0001	2,61 [1,65; 4,13] p<0,0001	24,60% [14,00%; 35,20%] p<0,0001	2,98 [1,77; 5,01] p<0,0001
Standardrisiko	21/69 (30,4%)	NA [NA; NA]	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	2,92 [1,22; 6,95] p=0,0136	2,33 [1,15; 4,73] p=0,0187	17,40% [3,90%; 30,80%] p=0,0113	2,52 [1,15; 5,49] p=0,0207
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,8093								
Niedrig	30/126 (23,8%)	NA [NA; NA]	13/127 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,74 [1,35; 5,55] p=0,0041	2,33 [1,27; 4,25] p=0,0060	13,60% [4,50%; 22,70%] p=0,0035	2,43 [1,27; 4,66] p=0,0075
Intermediär	22/52 (42,3%)	NA [3,12; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	4,03 [1,59; 10,25] p=0,0026	2,75 [1,35; 5,61] p=0,0054	26,90% [10,30%; 43,60%] p=0,0015	3,25 [1,45; 7,32] p=0,0043
Hoch	22/30 (73,3%)	2,20 [0,89; 2,83]	10/29 (34,5%)	NA [1,61; NA]	5,22 [1,72; 15,92] p=0,0030	2,13 [1,23; 3,67] p=0,0068	38,90% [15,40%; 62,30%] p=0,0012	2,82 [1,32; 5,99] p=0,0072
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0587								
Weiblich	43/92 (46,7%)	NA [3,29; NA]	12/86 (14,0%)	NA [NA; NA]	5,41 [2,60; 11,28] p<0,0001	3,35 [1,90; 5,91] p<0,0001	32,80% [20,20%; 45,30%] p<0,0001	4,12 [2,17; 7,82] p<0,0001
Männlich	31/116 (26,7%)	NA [NA; NA]	19/122 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,04; 3,75] p=0,0352	1,72 [1,03; 2,86] p=0,0385	11,20% [0,80%; 21,50%] p=0,0340	1,78 [1,00; 3,15] p=0,0485

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8895								
≥1	40/94 (42,6%)	NA [4,83; NA]	17/90 (18,9%)	NA [NA; NA]	3,18 [1,63; 6,20] p=0,0005	2,25 [1,38; 3,67] p=0,0011	23,70% [10,80%; 36,50%] p=0,0003	2,56 [1,45; 4,51] p=0,0012
0	34/114 (29,8%)	NA [NA; NA]	14/118 (11,9%)	NA [NA; NA]	3,16 [1,59; 6,28] p=0,0008	2,51 [1,43; 4,43] p=0,0014	18,00% [7,70%; 28,20%] p=0,0006	2,75 [1,48; 5,13] p=0,0014
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,5303								
Ja	47/103 (45,6%)	NA [4,21; NA]	17/93 (18,3%)	NA [NA; NA]	3,75 [1,95; 7,21] p<0,0001	2,50 [1,55; 4,03] p=0,0002	27,40% [14,90%; 39,80%] p<0,0001	2,94 [1,69; 5,13] p=0,0001
Nein	27/105 (25,7%)	NA [NA; NA]	14/115 (12,2%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,23; 5,08] p=0,0102	2,11 [1,17; 3,81] p=0,0128	13,50% [3,30%; 23,80%] p=0,0098	2,21 [1,16; 4,22] p=0,0160
Anämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4383								
IgG	33/100 (33,0%)	NA [NA; NA]	14/97 (14,4%)	NA [NA; NA]	2,92 [1,45; 5,90] p=0,0023	2,29 [1,31; 4,00] p=0,0038	18,60% [7,00%; 30,10%] p=0,0017	2,49 [1,33; 4,66] p=0,0042
Nicht-IgG	19/31 (61,3%)	2,76 [0,95; NA]	8/35 (22,9%)	NA [NA; NA]	5,34 [1,83; 15,58] p=0,0017	2,68 [1,37; 5,24] p=0,0039	38,40% [16,40%; 60,50%] p=0,0006	3,63 [1,58; 8,33] p=0,0023
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	44/208 (21,2%)	NA [NA; NA]	25/208 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,99 [1,16; 3,42] p=0,0121	1,76 [1,12; 2,75] p=0,0137	9,10% [2,10%; 16,10%] p=0,0111	1,81 [1,11; 2,96] p=0,0176
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9841								
Ja	44/203 (21,7%)	NA [NA; NA]	23/202 (11,4%)	NA [NA; NA]	2,15 [1,25; 3,72] p=0,0054	1,90 [1,20; 3,03] p=0,0067	10,30% [3,10%; 17,50%] p=0,0049	1,98 [1,19; 3,27] p=0,0081

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,39; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833	NA [NA; NA] p=0,9977
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9801								
Nein	43/203 (21,2%)	NA [NA; NA]	25/198 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,09; 3,18] p=0,0226	1,68 [1,07; 2,64] p=0,0250	8,60% [1,30%; 15,80%] p=0,0212	1,72 [1,05; 2,82] p=0,0307
Ja	1/5 (20,0%)	NA [2,66; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9809								
Nein	43/200 (21,5%)	NA [NA; NA]	25/198 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,11; 3,25] p=0,0188	1,70 [1,08; 2,68] p=0,0210	8,90% [1,50%; 16,20%] p=0,0178	1,75 [1,07; 2,87] p=0,0259
Ja	1/8 (12,5%)	NA [2,66; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] NA
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4581								
Normal	40/184 (21,7%)	NA [NA; NA]	19/168 (11,3%)	NA [NA; NA]	2,18 [1,21; 3,94] p=0,0090	1,92 [1,16; 3,18] p=0,0111	10,40% [2,80%; 18,10%] p=0,0075	1,99 [1,15; 3,44] p=0,0136
Beeinträchtigt	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,28; 4,51] p=0,8600	1,11 [0,35; 3,54] p=0,8586	1,70% [-16,90%; 20,20%] p=0,8603	1,13 [0,32; 4,01] p=0,8492
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8095								
≥60 ml/min/1,73 m ²	40/181 (22,1%)	NA [NA; NA]	22/166 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,05; 3,28] p=0,0319	1,67 [1,04; 2,68] p=0,0351	8,80% [0,90%; 16,80%] p=0,0291	1,72 [1,02; 2,90] p=0,0402

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
<60 ml/min/1,73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	2,26 [0,46; 11,01] p=0,3065	2,07 [0,50; 8,55] p=0,3128	7,70% [-7,80%; 23,20%] p=0,3319	2,07 [0,46; 9,25] p=0,3409
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,7039								
DPd	40/182 (22,0%)	NA [NA; NA]	22/182 (12,1%)	NA [NA; NA]	2,05 [1,16; 3,61] p=0,0122	1,82 [1,13; 2,93] p=0,0142	9,90% [2,20%; 17,50%] p=0,0113	1,88 [1,12; 3,16] p=0,0176
PVd	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,28; 6,95] p=0,6874	1,33 [0,33; 5,38] p=0,6860	3,80% [-14,70%; 22,40%] p=0,6840	1,32 [0,29; 5,90] p=0,7165
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,2863								
Nein	37/178 (20,8%)	NA [NA; NA]	23/177 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,99; 3,10] p=0,0505	1,60 [0,99; 2,58] p=0,0536	7,80% [0,00%; 15,50%] p=0,0488	1,63 [0,97; 2,74] p=0,0664
Ja	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	4,41 [0,84; 23,30] p=0,0653	3,62 [0,82; 16,03] p=0,0906	16,90% [-0,50%; 34,30%] p=0,0577	3,90 [0,81; 18,80] p=0,0900
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,8597								
Nein	36/164 (22,0%)	NA [NA; NA]	21/174 (12,1%)	NA [NA; NA]	2,05 [1,14; 3,69] p=0,0155	1,82 [1,11; 2,98] p=0,0176	9,90% [1,90%; 17,90%] p=0,0151	1,86 [1,09; 3,19] p=0,0234
Ja	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,46; 6,08] p=0,4390	1,54 [0,51; 4,71] p=0,4436	6,40% [-9,30%; 22,10%] p=0,4237	1,56 [0,47; 5,19] p=0,4655
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5519								
Weiß	34/157 (21,7%)	NA [NA; NA]	18/157 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,15; 3,97] p=0,0153	1,89 [1,11; 3,20] p=0,0180	10,20% [2,00%; 18,30%] p=0,0142	1,98 [1,12; 3,50] p=0,0193

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Andere	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,53; 4,41] p=0,4277	1,43 [0,59; 3,46] p=0,4293	5,90% [-8,50%; 20,30%] p=0,4240	1,40 [0,53; 3,69] p=0,4924
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,4739								
Nein	34/160 (21,3%)	NA [NA; NA]	21/160 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,98; 3,24] p=0,0544	1,62 [0,98; 2,66] p=0,0579	8,10% [-0,10%; 16,30%] p=0,0527	1,66 [0,96; 2,86] p=0,0687
Ja	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	4/48 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,90 [0,84; 9,98] p=0,0843	2,50 [0,84; 7,42] p=0,0989	12,50% [-1,40%; 26,40%] p=0,0779	2,60 [0,82; 8,31] p=0,1058
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4927								
Nein	35/158 (22,2%)	NA [NA; NA]	22/164 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,02; 3,30] p=0,0403	1,65 [1,01; 2,69] p=0,0433	8,70% [0,40%; 17,10%] p=0,0394	1,69 [0,99; 2,89] p=0,0529
Ja	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,76; 11,88] p=0,1069	2,64 [0,76; 9,14] p=0,1256	11,20% [-1,80%; 24,20%] p=0,0917	2,73 [0,74; 10,08] p=0,1324
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,7437								
Nein	34/157 (21,7%)	NA [NA; NA]	20/156 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,03; 3,44] p=0,0389	1,69 [1,02; 2,80] p=0,0423	8,80% [0,50%; 17,10%] p=0,0371	1,74 [1,00; 3,02] p=0,0499
Ja	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,72; 7,26] p=0,1526	2,04 [0,75; 5,55] p=0,1632	10,00% [-3,50%; 23,50%] p=0,1476	2,09 [0,71; 6,11] p=0,1796
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,6071								
2 oder 3	29/140 (20,7%)	NA [NA; NA]	15/140 (10,7%)	NA [NA; NA]	2,18 [1,11; 4,27] p=0,0217	1,93 [1,08; 3,44] p=0,0253	10,00% [1,60%; 18,40%] p=0,0203	1,99 [1,07; 3,71] p=0,0305

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
I	15/68 (22,1%)	NA [NA; NA]	10/68 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,68; 3,97] p=0,2701	1,50 [0,73; 3,10] p=0,2738	7,40% [-5,60%; 20,30%] p=0,2662	1,55 [0,70; 3,46] p=0,2798
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9966								
I	29/136 (21,3%)	NA [NA; NA]	16/131 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,00; 3,79] p=0,0472	1,75 [1,00; 3,06] p=0,0516	9,10% [0,20%; 18,00%] p=0,0443	1,78 [0,97; 3,28] p=0,0639
II	15/60 (25,0%)	NA [NA; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,80; 5,00] p=0,1355	1,75 [0,83; 3,69] p=0,1420	10,70% [-3,20%; 24,70%] p=0,1323	1,83 [0,80; 4,17] p=0,1536
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,9446								
≤30%	29/133 (21,8%)	NA [NA; NA]	16/119 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,92; 3,50] p=0,0843	1,62 [0,93; 2,83] p=0,0895	8,40% [-1,00%; 17,70%] p=0,0787	1,69 [0,92; 3,11] p=0,0926
≥60%	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,62; 8,09] p=0,2151	2,00 [0,65; 6,14] p=0,2257	9,50% [-5,30%; 24,40%] p=0,2080	2,01 [0,61; 6,68] p=0,2537
>30% – <60%	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	2,27 [0,65; 7,98] p=0,1949	1,99 [0,69; 5,69] p=0,2006	11,20% [-6,20%; 28,70%] p=0,2078	1,99 [0,63; 6,26] p=0,2409
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7923								
Europa	25/128 (19,5%)	NA [NA; NA]	14/128 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,97; 4,01] p=0,0562	1,79 [0,97; 3,27] p=0,0610	8,60% [-0,10%; 17,30%] p=0,0540	1,87 [0,97; 3,60] p=0,0606
Andere	11/48 (22,9%)	NA [NA; NA]	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,81; 8,03] p=0,1021	2,20 [0,83; 5,85] p=0,1143	12,50% [-2,20%; 27,20%] p=0,0956	2,20 [0,76; 6,33] p=0,1444
Nordamerika	8/32 (25,0%)	NA [NA; NA]	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,44; 4,77] p=0,5485	1,33 [0,52; 3,41] p=0,5479	6,30% [-13,90%; 26,40%] p=0,5442	1,35 [0,47; 3,90] p=0,5768

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3278								
Hochrisiko	27/123 (22,0%)	NA [NA; NA]	20/131 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,82; 2,96] p=0,1712	1,44 [0,85; 2,43] p=0,1738	6,70% [-2,90%; 16,20%] p=0,1707	1,43 [0,80; 2,55] p=0,2236
Standardrisiko	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	5/69 (7,2%)	NA [NA; NA]	2,69 [0,90; 8,12] p=0,0708	2,40 [0,89; 6,45] p=0,0826	10,10% [-0,70%; 21,00%] p=0,0665	2,57 [0,91; 7,31] p=0,0758
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,6392								
Niedrig	27/126 (21,4%)	NA [NA; NA]	18/127 (14,2%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,86; 3,18] p=0,1321	1,51 [0,88; 2,60] p=0,1357	7,30% [-2,10%; 16,60%] p=0,1298	1,54 [0,85; 2,79] p=0,1563
Intermediär	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	3,13 [1,03; 9,56] p=0,0391	2,60 [1,00; 6,77] p=0,0504	15,40% [1,10%; 29,60%] p=0,0342	2,76 [0,98; 7,76] p=0,0537
Hoch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,35; 12,32] p=0,4175	1,93 [0,38; 9,76] p=0,4248	6,40% [-8,80%; 21,70%] p=0,4085	2,01 [0,37; 10,99] p=0,4194
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5737								
Männlich	24/116 (20,7%)	NA [NA; NA]	16/122 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,87; 3,45] p=0,1190	1,58 [0,88; 2,82] p=0,1229	7,60% [-1,90%; 17,10%] p=0,1180	1,62 [0,86; 3,04] p=0,1365
Weiblich	20/92 (21,7%)	NA [NA; NA]	9/86 (10,5%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,02; 5,56] p=0,0424	2,08 [1,00; 4,31] p=0,0496	11,30% [0,60%; 21,90%] p=0,0376	2,13 [0,97; 4,68] p=0,0592
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6077								
0	30/114 (26,3%)	NA [NA; NA]	16/118 (13,6%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,16; 4,46] p=0,0151	1,94 [1,12; 3,36] p=0,0180	12,80% [2,60%; 22,90%] p=0,0140	1,99 [1,08; 3,65] p=0,0262
≥ 1	14/94 (14,9%)	NA [NA; NA]	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,65; 3,85] p=0,3170	1,49 [0,68; 3,27] p=0,3205	4,90% [-4,60%; 14,40%] p=0,3126	1,55 [0,67; 3,58] p=0,3066

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,4849								
Ja	25/103 (24,3%)	NA [NA; NA]	11/93 (11,8%)	NA [NA; NA]	2,39 [1,10; 5,18] p=0,0250	2,05 [1,07; 3,94] p=0,0305	12,40% [1,90%; 23,00%] p=0,0210	2,13 [1,05; 4,33] p=0,0367
Nein	19/105 (18,1%)	NA [NA; NA]	14/115 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,76; 3,37] p=0,2203	1,49 [0,79; 2,81] p=0,2231	5,90% [-3,60%; 15,40%] p=0,2210	1,51 [0,76; 3,02] p=0,2393
Lymphopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7068								
IgG	22/100 (22,0%)	NA [NA; NA]	11/97 (11,3%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,00; 4,84] p=0,0457	1,94 [0,99; 3,78] p=0,0517	10,70% [0,40%; 20,90%] p=0,0422	2,04 [0,99; 4,21] p=0,0533
Nicht-IgG	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,33; 7,69] p=0,5714	1,50 [0,36; 6,21] p=0,5715	4,30% [-10,70%; 19,30%] p=0,5716	1,49 [0,33; 6,67] p=0,6011
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	25/208 (12,0%)	NA [NA; NA]	10/208 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,26; 5,67] p=0,0081	2,50 [1,22; 5,11] p=0,0122	7,20% [1,90%; 12,50%] p=0,0082	2,62 [1,26; 5,45] p=0,0102
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,6222								
Ja	24/203 (11,8%)	NA [NA; NA]	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,30; 6,35] p=0,0068	2,65 [1,26; 5,57] p=0,0098	7,40% [2,10%; 12,60%] p=0,0062	2,71 [1,26; 5,83] p=0,0108
Nein	1/5 (20,0%)	NA [0,72; NA]	1/6 (16,7%)	NA [0,92; NA]	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,20 [0,10; 14,69] p=0,8866	3,30% [-42,70%; 49,40%] p=0,8871	1,34 [0,08; 21,54] p=0,8356
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,8660								
Nein	24/203 (11,8%)	NA [NA; NA]	9/198 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,82 [1,27; 6,22] p=0,0081	2,60 [1,24; 5,46] p=0,0114	7,30% [2,00%; 12,60%] p=0,0072	2,66 [1,24; 5,72] p=0,0124

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Ja	1/5 (20,0%)	NA [0,95; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,89; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,90 [0,12; 30,36] p=0,6508
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,5988								
Nein	24/200 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/198 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,30; 6,33] p=0,0071	2,64 [1,26; 5,54] p=0,0102	7,50% [2,10%; 12,80%] p=0,0064	2,70 [1,26; 5,81] p=0,0110
Ja	1/8 (12,5%)	NA [0,95; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,89; NA]	1,29 [0,07; 24,38] p=0,8705	1,25 [0,09; 17,02] p=0,8670	2,50% [-27,00%; 32,00%] p=0,8681	1,19 [0,07; 18,98] p=0,9041
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3527								
Normal	24/184 (13,0%)	NA [NA; NA]	8/168 (4,8%)	NA [NA; NA]	3,00 [1,31; 6,88] p=0,0070	2,74 [1,26; 5,93] p=0,0106	8,30% [2,40%; 14,10%] p=0,0054	2,81 [1,26; 6,25] p=0,0115
Beeinträchtigt	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,07; 9,63] p=0,8796	0,83 [0,08; 8,71] p=0,8790	-0,80% [-11,30%; 9,60%] p=0,8760	0,82 [0,07; 9,04] p=0,8708
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6300								
≥60 ml/min/1,73 m ²	23/181 (12,7%)	NA [NA; NA]	8/166 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,25; 6,62] p=0,0102	2,64 [1,21; 5,73] p=0,0144	7,90% [2,00%; 13,70%] p=0,0082	2,69 [1,21; 6,02] p=0,0157
<60 ml/min/1,73 m ²	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,21; 12,09] p=0,6487	1,56 [0,23; 10,39] p=0,6484	2,60% [-9,10%; 14,40%] p=0,6602	1,56 [0,22; 11,09] p=0,6554
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9858								
DPd	22/182 (12,1%)	NA [NA; NA]	10/182 (5,5%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,09; 5,15] p=0,0265	2,20 [1,07; 4,51] p=0,0315	6,60% [0,80%; 12,40%] p=0,0253	2,23 [1,06; 4,71] p=0,0353
PVd	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50% [-0,70%; 23,80%] p=0,0655	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,6200								
Nein	21/178 (11,8%)	NA [NA; NA]	9/177 (5,1%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,11; 5,62] p=0,0232	2,32 [1,09; 4,92] p=0,0284	6,70% [1,00%; 12,50%] p=0,0219	2,36 [1,08; 5,16] p=0,0311
Ja	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	4,62 [0,48; 43,94] p=0,1536	4,13 [0,49; 34,89] p=0,1922	10,10% [-3,60%; 23,80%] p=0,1470	4,36 [0,49; 39,01] p=0,1881
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,3530								
Nein	22/164 (13,4%)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,21 [1,39; 7,44] p=0,0044	2,92 [1,34; 6,37] p=0,0072	8,80% [2,70%; 14,90%] p=0,0044	2,98 [1,33; 6,71] p=0,0081
Ja	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,18; 7,43] p=0,8680	1,16 [0,20; 6,55] p=0,8673	0,90% [-9,90%; 11,80%] p=0,8659	1,15 [0,19; 6,88] p=0,8794
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6867								
Weiß	19/157 (12,1%)	NA [NA; NA]	7/157 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,95 [1,20; 7,23] p=0,0142	2,71 [1,17; 6,27] p=0,0195	7,60% [1,60%; 13,70%] p=0,0131	2,79 [1,17; 6,64] p=0,0203
Andere	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,50; 9,04] p=0,2974	2,00 [0,53; 7,57] p=0,3072	5,90% [-5,10%; 16,80%] p=0,2924	1,98 [0,50; 7,93] p=0,3329
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,3633								
Nein	19/160 (11,9%)	NA [NA; NA]	9/160 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,26 [0,99; 5,16] p=0,0482	2,11 [0,98; 4,52] p=0,0547	6,20% [0,10%; 12,40%] p=0,0465	2,14 [0,97; 4,74] p=0,0596
Ja	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	6,71 [0,78; 58,08] p=0,0509	6,00 [0,75; 47,97] p=0,0912	10,40% [0,20%; 20,60%] p=0,0451	6,34 [0,76; 52,63] p=0,0874

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,4442								
Nein	19/158 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/164 (5,5%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,03; 5,37] p=0,0377	2,19 [1,02; 4,70] p=0,0437	6,50% [0,40%; 12,70%] p=0,0373	2,23 [1,01; 4,92] p=0,0477
Ja	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	5,86 [0,68; 50,76] p=0,0746	5,28 [0,66; 42,17] p=0,1165	9,70% [-0,30%; 19,80%] p=0,0572	5,57 [0,67; 46,26] p=0,1118
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,3518								
Nein	19/157 (12,1%)	NA [NA; NA]	9/156 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,98; 5,14] p=0,0500	2,10 [0,98; 4,49] p=0,0566	6,30% [0,10%; 12,60%] p=0,0480	2,13 [0,96; 4,71] p=0,0617
Ja	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	6,80 [0,79; 58,65] p=0,0483	6,12 [0,76; 49,04] p=0,0881	9,80% [0,20%; 19,40%] p=0,0445	6,46 [0,78; 53,68] p=0,0840
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,4639								
1	13/68 (19,1%)	NA [NA; NA]	4/68 (5,9%)	NA [NA; NA]	3,78 [1,17; 12,27] p=0,0201	3,25 [1,12; 9,47] p=0,0307	13,20% [2,30%; 24,10%] p=0,0172	3,46 [1,13; 10,61] p=0,0299
2 oder 3	12/140 (8,6%)	NA [NA; NA]	6/140 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,76; 5,75] p=0,1445	2,00 [0,77; 5,18] p=0,1534	4,30% [-1,40%; 10,00%] p=0,1422	2,00 [0,75; 5,34] p=0,1648
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,9620								
I	19/136 (14,0%)	NA [NA; NA]	7/131 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,17; 7,09] p=0,0177	2,61 [1,14; 6,01] p=0,0237	8,60% [1,60%; 15,60%] p=0,0155	2,67 [1,12; 6,35] p=0,0264
II	6/60 (10,0%)	NA [NA; NA]	3/63 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,53; 9,32] p=0,2668	2,10 [0,55; 8,02] p=0,2778	5,20% [-4,00%; 14,50%] p=0,2662	2,15 [0,54; 8,61] p=0,2782
III	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,2052								
≤30%	16/133 (12,0%)	NA [NA; NA]	2/119 (1,7%)	NA [NA; NA]	8,00 [1,80; 35,57] p=0,0015	7,16 [1,68; 30,48] p=0,0078	10,30% [4,40%; 16,30%] p=0,0007	7,59 [1,75; 33,04] p=0,0069
≥60%	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,39; 7,88] p=0,4599	1,67 [0,42; 6,53] p=0,4636	4,80% [-7,80%; 17,30%] p=0,4558	1,64 [0,39; 6,87] p=0,4972
>30% – <60%	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,34; 6,44] p=0,6009	1,42 [0,38; 5,25] p=0,5996	3,80% [-10,70%; 18,40%] p=0,6073	1,40 [0,35; 5,59] p=0,6350
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3381								
Europa	10/128 (7,8%)	NA [NA; NA]	4/128 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,63 [0,80; 8,61] p=0,0997	2,50 [0,81; 7,76] p=0,1131	4,70% [-0,90%; 10,20%] p=0,0973	2,56 [0,80; 8,16] p=0,1121
Andere	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	9,40 [1,13; 78,41] p=0,0148	8,00 [1,04; 61,52] p=0,0457	14,60% [3,30%; 25,90%] p=0,0114	8,40 [1,05; 67,15] p=0,0449
Nordamerika	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,42; 5,38] p=0,5251	1,40 [0,50; 3,95] p=0,5251	6,30% [-12,80%; 25,30%] p=0,5205	1,39 [0,44; 4,38] p=0,5749
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0937								
Hochrisiko	12/123 (9,8%)	NA [NA; NA]	9/131 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,59; 3,61] p=0,4049	1,42 [0,62; 3,25] p=0,4067	2,90% [-3,90%; 9,70%] p=0,4056	1,41 [0,59; 3,34] p=0,4388
Standardrisiko	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	1/69 (1,4%)	NA [NA; NA]	10,20 [1,25; 82,88] p=0,0089	9,00 [1,17; 69,14] p=0,0347	11,60% [3,20%; 20,00%] p=0,0070	9,67 [1,23; 76,35] p=0,0314
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,2786								
Niedrig	17/126 (13,5%)	NA [NA; NA]	3/127 (2,4%)	NA [NA; NA]	6,45 [1,84; 22,59] p=0,0011	5,71 [1,72; 19,01] p=0,0045	11,10% [4,60%; 17,70%] p=0,0008	6,04 [1,77; 20,59] p=0,0041

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Intermediär	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,52; 5,62] p=0,3760	1,60 [0,56; 4,57] p=0,3799	5,80% [-6,90%; 18,40%] p=0,3719	1,56 [0,51; 4,76] p=0,4385
Hoch	0/30 (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
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4127								
Männlich	13/116 (11,2%)	NA [NA; NA]	4/122 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,72 [1,18; 11,78] p=0,0178	3,42 [1,15; 10,18] p=0,0273	7,90% [1,40%; 14,50%] p=0,0177	3,52 [1,15; 10,78] p=0,0279
Weiblich	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	6/86 (7,0%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,72; 5,59] p=0,1810	1,87 [0,73; 4,76] p=0,1896	6,10% [-2,70%; 14,80%] p=0,1736	1,89 [0,71; 5,03] p=0,2040
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2604								
0	17/114 (14,9%)	NA [NA; NA]	5/118 (4,2%)	NA [NA; NA]	3,96 [1,41; 11,13] p=0,0056	3,52 [1,34; 9,22] p=0,0105	10,70% [3,20%; 18,20%] p=0,0052	3,65 [1,35; 9,89] p=0,0109
≥1	8/94 (8,5%)	NA [NA; NA]	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,50; 5,03] p=0,4355	1,53 [0,52; 4,51] p=0,4386	3,00% [-4,40%; 10,30%] p=0,4315	1,52 [0,50; 4,63] p=0,4656
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,2073								
Ja	13/103 (12,6%)	NA [NA; NA]	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,68; 4,66] p=0,2406	1,68 [0,70; 4,02] p=0,2469	5,10% [-3,30%; 13,50%] p=0,2323	1,67 [0,67; 4,18] p=0,2753
Nein	12/105 (11,4%)	NA [NA; NA]	3/115 (2,6%)	NA [NA; NA]	4,82 [1,32; 17,58] p=0,0097	4,38 [1,27; 15,10] p=0,0193	8,80% [2,10%; 15,60%] p=0,0104	4,57 [1,29; 16,21] p=0,0185
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9905								
IgG	12/100 (12,0%)	NA [NA; NA]	8/97 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,59; 3,89] p=0,3845	1,46 [0,62; 3,40] p=0,3871	3,80% [-4,60%; 12,20%] p=0,3812	1,44 [0,59; 3,53] p=0,4214

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nicht-IgG	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,90% [-8,40%; 2,70%] p=0,3103	NA [NA; NA] p=0,9975
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	16/208 (7,7%)	NA [NA; NA]	2/208 (1,0%)	NA [NA; NA]	8,69 [1,98; 38,23] p=0,0007	8,14 [1,90; 34,93] p=0,0048	6,80% [2,90%; 10,70%] p=0,0006	8,30 [1,91; 36,13] p=0,0048
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=0,9915								
Ja	15/203 (7,4%)	NA [NA; NA]	2/202 (1,0%)	NA [NA; NA]	7,98 [1,80; 35,36] p=0,0013	7,46 [1,73; 32,22] p=0,0071	6,40% [2,60%; 10,20%] p=0,0011	7,90 [1,80; 34,53] p=0,0061
Nein	1/5 (20,0%)	NA [5,58; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomide, Interaktion: p=0,9923								
Nein	15/203 (7,4%)	NA [NA; NA]	2/198 (1,0%)	NA [NA; NA]	7,82 [1,76; 34,66] p=0,0015	7,32 [1,70; 31,57] p=0,0076	6,40% [2,50%; 10,20%] p=0,0012	7,78 [1,78; 34,01] p=0,0064
Ja	1/5 (20,0%)	NA [7,72; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomide, Interaktion: p=0,9904								
Nein	14/200 (7,0%)	NA [NA; NA]	2/198 (1,0%)	NA [NA; NA]	7,38 [1,65; 32,90] p=0,0024	6,93 [1,60; 30,09] p=0,0098	6,00% [2,20%; 9,80%] p=0,0020	7,35 [1,67; 32,35] p=0,0083
Ja	2/8 (25,0%)	NA [5,58; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA [NA; NA] NA

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9750								
Normal	11/184 (6,0%)	NA [NA; NA]	1/168 (0,6%)	NA [NA; NA]	10,62 [1,36; 83,16] p=0,0055	10,04 [1,31; 76,96] p=0,0264	5,40% [1,80%; 9,00%] p=0,0035	10,53 [1,36; 81,58] p=0,0242
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]	10,26 [1,12; 94,11] p=0,0157	8,33 [1,03; 67,14] p=0,0464	18,30% [1,40%; 35,30%] p=0,0340	10,13 [1,18; 86,77] p=0,0346
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9898								
≥60 ml/min/1,73 m ²	15/181 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/166 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [4,30%; 12,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<60 ml/min/1,73 m ²	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,07; 8,92] p=0,8346	0,78 [0,07; 8,17] p=0,8341	-1,10% [-10,70%; 8,50%] p=0,8290	0,69 [0,06; 7,61] p=0,7592
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9914								
DPd	14/182 (7,7%)	NA [NA; NA]	2/182 (1,1%)	NA [NA; NA]	7,50 [1,68; 33,49] p=0,0022	7,00 [1,61; 30,36] p=0,0093	6,60% [2,40%; 10,80%] p=0,0019	7,39 [1,68; 32,52] p=0,0081
PVd	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9916								
Nein	12/178 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/177 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,33 [1,40; 28,69] p=0,0067	5,97 [1,35; 26,27] p=0,0182	5,60% [1,60%; 9,60%] p=0,0060	6,27 [1,40; 28,00] p=0,0162
Ja	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [1,20%; 25,50%] p=0,0317	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Extramedulläres Plasmazytom, Interaktion: p=0,4034								
Nein	12/164 (7,3%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	13,66 [1,75; 106,26] p=0,0013	12,73 [1,67; 96,83] p=0,0140	6,70% [2,60%; 10,90%] p=0,0014	13,24 [1,72; 101,80] p=0,0131
Ja	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	3,30 [0,35; 30,98] p=0,2746	3,09 [0,36; 26,41] p=0,3025	6,10% [-4,10%; 16,40%] p=0,2381	3,43 [0,38; 30,70] p=0,2707
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9919								
Weiß	12/157 (7,6%)	NA [NA; NA]	2/157 (1,3%)	NA [NA; NA]	6,41 [1,41; 29,15] p=0,0063	6,00 [1,36; 26,37] p=0,0177	6,40% [1,90%; 10,90%] p=0,0056	6,29 [1,41; 28,08] p=0,0161
Andere	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80% [0,50%; 15,20%] p=0,0372	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,9924								
Nein	11/160 (6,9%)	NA [NA; NA]	2/160 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,83 [1,27; 26,75] p=0,0109	5,50 [1,24; 24,42] p=0,0250	5,60% [1,30%; 9,90%] p=0,0100	5,87 [1,30; 26,47] p=0,0213
Ja	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40% [1,80%; 19,10%] p=0,0182	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9927								
Nein	11/158 (7,0%)	NA [NA; NA]	2/164 (1,2%)	NA [NA; NA]	6,06 [1,32; 27,80] p=0,0090	5,71 [1,29; 25,35] p=0,0220	5,70% [1,40%; 10,10%] p=0,0090	6,05 [1,34; 27,30] p=0,0192
Ja	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [1,70%; 18,30%] p=0,0184	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,9925								
Nein	10/157 (6,4%)	NA [NA; NA]	2/156 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,24 [1,13; 24,31] p=0,0193	4,97 [1,11; 22,31] p=0,0364	5,10% [0,90%; 9,30%] p=0,0178	5,24 [1,15; 23,93] p=0,0324
Ja	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [2,90%; 20,60%] p=0,0091	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,9911								
2 oder 3	11/140 (7,9%)	NA [NA; NA]	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,90% [3,40%; 12,30%] p=0,0005	NA [NA; NA] NA
1	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	2/68 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,62 [0,49; 13,99] p=0,2461	2,50 [0,50; 12,45] p=0,2632	4,40% [-3,00%; 11,80%] p=0,2420	2,73 [0,53; 14,09] p=0,2297
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6951								
I	12/136 (8,8%)	NA [NA; NA]	1/131 (0,8%)	NA [NA; NA]	12,58 [1,61; 98,19] p=0,0023	11,56 [1,52; 87,64] p=0,0179	8,10% [3,10%; 13,10%] p=0,0016	12,27 [1,59; 94,37] p=0,0160
II	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	3,26 [0,33; 32,27] p=0,2881	3,15 [0,34; 29,45] p=0,3144	3,40% [-2,90%; 9,70%] p=0,2899	3,06 [0,32; 29,43] p=0,3335
III	1/12 (8,3%)	NA [5,58; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,9999								
≤30%	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/119 (1,7%)	NA [NA; NA]	6,34 [1,40; 28,70] p=0,0068	5,82 [1,34; 25,24] p=0,0187	8,10% [2,50%; 13,60%] p=0,0043	6,33 [1,43; 28,04] p=0,0152

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥60%	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/42 (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
>30% – <60%	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/44 (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
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=1,0000								
Europa	11/128 (8,6%)	NA [NA; NA]	2/128 (1,6%)	NA [NA; NA]	5,92 [1,29; 27,29] p=0,0106	5,50 [1,24; 24,32] p=0,0246	7,00% [1,70%; 12,30%] p=0,0094	5,92 [1,31; 26,69] p=0,0207
Andere	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40% [1,80%; 19,10%] p=0,0182	NA [NA; NA] NA
Nordamerika	0/32 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Zyto genetisches Risiko, Interaktion: p=0,9906								
Hochrisiko	9/123 (7,3%)	NA [NA; NA]	2/131 (1,5%)	NA [NA; NA]	5,09 [1,08; 24,06] p=0,0237	4,79 [1,06; 21,75] p=0,0423	5,80% [0,70%; 10,80%] p=0,0249	4,94 [1,07; 22,87] p=0,0410
Standardrisiko	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	0/69 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,10% [3,00%; 17,30%] p=0,0053	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,9999								
Niedrig	11/126 (8,7%)	NA [NA; NA]	2/127 (1,6%)	NA [NA; NA]	5,98 [1,30; 27,55] p=0,0101	5,54 [1,25; 24,51] p=0,0239	7,20% [1,80%; 12,50%] p=0,0092	5,94 [1,32; 26,78] p=0,0205
Intermediär	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [0,40%; 14,90%] p=0,0374	NA [NA; NA] NA
Hoch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,30% [-3,10%; 9,80%] p=0,3091	NA [NA; NA] NA

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

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4345								
Männlich	12/116 (10,3%)	NA [NA; NA]	1/122 (0,8%)	NA [NA; NA]	13,96 [1,78; 109,19] p=0,0013	12,62 [1,67; 95,53] p=0,0141	9,50% [3,80%; 15,30%] p=0,0012	13,34 [1,74; 102,61] p=0,0128
Weiblich	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	1/86 (1,2%)	NA [NA; NA]	3,86 [0,42; 35,27] p=0,2000	3,74 [0,43; 32,80] p=0,2339	3,20% [-1,60%; 7,90%] p=0,1881	4,00 [0,45; 35,74] p=0,2155
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7300								
0	10/114 (8,8%)	NA [NA; NA]	1/118 (0,8%)	NA [NA; NA]	11,25 [1,42; 89,38] p=0,0046	10,35 [1,35; 79,56] p=0,0247	7,90% [2,50%; 13,40%] p=0,0044	10,66 [1,36; 83,30] p=0,0240
≥1	6/94 (6,4%)	NA [NA; NA]	1/90 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,07 [0,72; 51,44] p=0,0624	5,75 [0,70; 46,78] p=0,1023	5,30% [-0,10%; 10,70%] p=0,0555	6,22 [0,75; 51,68] p=0,0906
Hypogammaglobulinämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,9892								
Ja	8/103 (7,8%)	NA [NA; NA]	0/93 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80% [2,60%; 12,90%] p=0,0032	NA [NA; NA] NA
Nein	8/105 (7,6%)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,66 [0,97; 22,47] p=0,0369	4,38 [0,95; 20,17] p=0,0579	5,90% [0,30%; 11,50%] p=0,0399	4,63 [0,98; 21,79] p=0,0527

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT**Sekundärmalignome**

Tabelle 4-244 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome (Jegliche UE)*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Sekundärmalignome – Jegliche UE, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	27/208 (13,0%)	NA [NA; NA]	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,64; 2,05] p=0,6584	1,12 [0,67; 1,89] p=0,6583	1,40% [-4,90%; 7,80%] p=0,6578	0,97 [0,56; 1,69] p=0,9114
Sekundärmalignome – Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0836								
Weiß	20/157 (12,7%)	NA [NA; NA]	22/157 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,47; 1,72] p=0,7406	0,91 [0,52; 1,60] p=0,7403	-1,30% [-8,80%; 6,30%] p=0,7402	0,80 [0,43; 1,46] p=0,4645
Andere	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,90 [0,77; 19,76] p=0,0824	3,50 [0,76; 16,05] p=0,1069	9,80% [-1,00%; 20,60%] p=0,0764	3,47 [0,72; 16,70] p=0,1211
Sekundärmalignome – Jegliche UE, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5889								
Europa	15/128 (11,7%)	NA [NA; NA]	11/128 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,62; 3,21] p=0,4088	1,36 [0,65; 2,85] p=0,4104	3,10% [-4,30%; 10,50%] p=0,4073	1,31 [0,60; 2,84] p=0,5013
Nordamerika	7/32 (21,9%)	NA [32,99; NA]	7/32 (21,9%)	NA [32,79; NA]	1,00 [0,31; 3,27] p=1,0000	1,00 [0,40; 2,52] p=1,0000	0,00% [-20,30%; 20,30%] p=1,0000	0,71 [0,25; 2,05] p=0,5310
Andere	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,23; 2,87] p=0,7499	0,83 [0,27; 2,55] p=0,7491	-2,10% [-14,80%; 10,70%] p=0,7485	0,77 [0,23; 2,52] p=0,6618
Sekundärmalignome – Jegliche UE, Subgruppe: Therapieentscheidung, Interaktion: p=0,9826								
PVd	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50% [-0,70%; 23,80%] p=0,0655	NA [NA; NA] NA

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
DPd	24/182 (13,2%)	NA [NA; NA]	24/182 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,55; 1,83] p=1,0000	1,00 [0,59; 1,69] p=1,0000	0,00% [-7,00%; 7,00%] p=1,0000	0,89 [0,50; 1,56] p=0,6761
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien, Interaktion: p=0,1767								
1	6/68 (8,8%)	NA [NA; NA]	10/68 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,19; 1,64] p=0,2888	0,60 [0,23; 1,56] p=0,2943	-5,90% [-16,70%; 4,90%] p=0,2850	0,56 [0,20; 1,53] p=0,2571
2 oder 3	21/140 (15,0%)	NA [NA; NA]	14/140 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,77; 3,27] p=0,2067	1,50 [0,80; 2,83] p=0,2103	5,00% [-2,70%; 12,70%] p=0,2046	1,33 [0,68; 2,63] p=0,4024
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: ISS Stadium, Interaktion: p=0,6385								
I	19/136 (14,0%)	NA [NA; NA]	16/131 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,57; 2,38] p=0,6713	1,14 [0,61; 2,13] p=0,6711	1,80% [-6,30%; 9,80%] p=0,6702	1,08 [0,56; 2,10] p=0,8229
II	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,46; 5,12] p=0,4876	1,47 [0,49; 4,38] p=0,4892	3,70% [-6,80%; 14,20%] p=0,4868	1,19 [0,38; 3,75] p=0,7725
III	1/12 (8,3%)	NA [13,83; NA]	3/14 (21,4%)	NA [8,18; NA]	0,33 [0,03; 3,72] p=0,3656	0,39 [0,05; 3,27] p=0,3843	-13,10% [-39,70%; 13,50%] p=0,3342	0,39 [0,04; 3,75] p=0,4125
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom, Interaktion: p=0,1496								
Ja	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,02; 2,42] p=0,1963	0,26 [0,03; 2,37] p=0,2308	-6,60% [-17,10%; 4,00%] p=0,2215	0,19 [0,02; 1,88] p=0,1568
Nein	26/164 (15,9%)	NA [NA; NA]	21/174 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,74; 2,55] p=0,3156	1,31 [0,77; 2,24] p=0,3168	3,80% [-3,60%; 11,20%] p=0,3158	1,20 [0,68; 2,13] p=0,5334
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Tumorlast, Interaktion: p=0,4168								
Niedrig	18/126 (14,3%)	NA [NA; NA]	15/127 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,60; 2,59] p=0,5597	1,21 [0,64; 2,29] p=0,5598	2,50% [-5,80%; 10,80%] p=0,5588	1,13 [0,57; 2,25] p=0,7205

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Intermediär	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,16; 1,64] p=0,2528	0,56 [0,20; 1,55] p=0,2603	-7,70% [-20,70%; 5,30%] p=0,2474	0,47 [0,16; 1,40] p=0,1746
Hoch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [1,20%; 25,50%] p=0,0317	NA [NA; NA] NA
Sekundärmalignome – Jegliche UE, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8294								
IgG	10/100 (10,0%)	NA [NA; NA]	11/97 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,35; 2,15] p=0,7612	0,88 [0,39; 1,98] p=0,7607	-1,30% [-10,00%; 7,30%] p=0,7607	0,81 [0,34; 1,91] p=0,6324
Nicht-IgG	5/31 (16,1%)	NA [32,99; NA]	6/35 (17,1%)	NA [32,79; NA]	0,93 [0,25; 3,41] p=0,9128	0,94 [0,32; 2,78] p=0,9122	-1,00% [-19,00%; 17,00%] p=0,9120	0,91 [0,28; 2,99] p=0,8772
Sekundärmalignome – Jegliche UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5299								
Hochrisiko	18/123 (14,6%)	NA [NA; NA]	14/131 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,68; 3,02] p=0,3444	1,37 [0,71; 2,63] p=0,3459	3,90% [-4,20%; 12,10%] p=0,3446	1,21 [0,60; 2,43] p=0,6000
Standardrisiko	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,34; 2,33] p=0,8056	0,90 [0,39; 2,08] p=0,8050	-1,40% [-12,90%; 10,00%] p=0,8048	0,86 [0,35; 2,11] p=0,7357
Sekundärmalignome – Jegliche UE, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Interaktion: p=0,3783								
≤30%	21/133 (15,8%)	NA [NA; NA]	14/119 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,68; 2,91] p=0,3573	1,34 [0,71; 2,52] p=0,3595	4,00% [-4,50%; 12,50%] p=0,3523	1,31 [0,67; 2,57] p=0,4374
>30% – <60%	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,10; 2,97] p=0,4744	0,57 [0,12; 2,74] p=0,4809	-4,90% [-17,70%; 7,80%] p=0,4504	0,41 [0,08; 2,12] p=0,2866
≥60%	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,19; 3,13] p=0,7258	0,80 [0,23; 2,77] p=0,7250	-2,40% [-15,60%; 10,80%] p=0,7241	0,70 [0,19; 2,60] p=0,5904

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2276								
<60 ml/min/1,73 m ²	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	3,48 [0,59; 20,48] p=0,1510	3,11 [0,61; 15,83] p=0,1716	10,10% [-4,80%; 24,90%] p=0,1851	2,59 [0,47; 14,16] p=0,2725
≥60 ml/min/1,73 m ²	23/181 (12,7%)	NA [NA; NA]	22/166 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,51; 1,78] p=0,8800	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8798	-0,50% [-7,60%; 6,50%] p=0,8799	0,89 [0,49; 1,60] p=0,6948
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5073								
Normal	22/184 (12,0%)	NA [NA; NA]	19/168 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,55; 2,05] p=0,8503	1,06 [0,59; 1,88] p=0,8501	0,60% [-6,10%; 7,30%] p=0,8499	0,97 [0,53; 1,80] p=0,9310
Beeinträchtigt	5/24 (20,8%)	NA [21,49; NA]	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,47; 7,17] p=0,3778	1,67 [0,54; 5,17] p=0,3763	8,30% [-10,90%; 27,50%] p=0,3952	1,62 [0,47; 5,59] p=0,4468
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD, Interaktion: p=0,4855								
Ja	11/103 (10,7%)	NA [NA; NA]	10/93 (10,8%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,40; 2,46] p=0,9869	0,99 [0,44; 2,23] p=0,9868	-0,10% [-8,70%; 8,60%] p=0,9868	0,80 [0,34; 1,89] p=0,6125
Nein	16/105 (15,2%)	NA [NA; NA]	14/115 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,60; 2,81] p=0,5093	1,25 [0,64; 2,44] p=0,5093	3,10% [-6,00%; 12,20%] p=0,5097	1,22 [0,59; 2,50] p=0,5880
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,0303								
Ja	9/50 (18,0%)	NA [35,22; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	9,44 [1,15; 77,84] p=0,0141	7,92 [1,04; 60,05] p=0,0453	15,70% [4,20%; 27,30%] p=0,0075	7,59 [0,96; 59,93] p=0,0546
Nein	18/158 (11,4%)	NA [NA; NA]	23/164 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,41; 1,52] p=0,4794	0,81 [0,46; 1,45] p=0,4800	-2,60% [-9,90%; 4,60%] p=0,4777	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2952

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper, Interaktion: p=0,9815								
Ja	3/30 (10,0%)	NA [35,22; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-0,70%; 20,70%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA
Nein	24/178 (13,5%)	NA [NA; NA]	24/177 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,54; 1,83] p=0,9833	0,99 [0,59; 1,68] p=0,9833	-0,10% [-7,20%; 7,00%] p=0,9833	0,90 [0,51; 1,59] p=0,7161
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib, Interaktion: p=1,0000								
Ja	27/203 (13,3%)	NA [NA; NA]	24/202 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,63; 2,05] p=0,6672	1,12 [0,67; 1,87] p=0,6671	1,40% [-5,00%; 7,90%] p=0,6667	1,01 [0,58; 1,75] p=0,9782
Nein	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Pomalidomid, Interaktion: p=0,2202								
Ja	1/8 (12,5%)	NA [18,23; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,66; NA]	0,33 [0,03; 4,04] p=0,3885	0,42 [0,05; 3,28] p=0,4056	-17,50% [-54,00%; 19,00%] p=0,3473	0,27 [0,03; 2,64] p=0,2607
Nein	26/200 (13,0%)	NA [NA; NA]	21/198 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,68; 2,32] p=0,4599	1,23 [0,71; 2,10] p=0,4604	2,40% [-3,90%; 8,70%] p=0,4588	1,12 [0,63; 2,00] p=0,6957
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab, Interaktion: p=0,0220								
Ja	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	10,93 [1,33; 89,78] p=0,0073	9,18 [1,21; 69,84] p=0,0323	15,70% [4,60%; 26,80%] p=0,0055	8,33 [1,05; 65,82] p=0,0444
Nein	18/157 (11,5%)	NA [NA; NA]	23/156 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,39; 1,45] p=0,3908	0,78 [0,44; 1,38] p=0,3918	-3,30% [-10,70%; 4,20%] p=0,3896	0,70 [0,38; 1,29] p=0,2527
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Pomalidomid, Interaktion: p=0,3557								
Ja	1/5 (20,0%)	NA [18,23; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,66; NA]	0,58 [0,04; 7,66] p=0,6900	0,67 [0,09; 4,89] p=0,6900	-10,00% [-55,10%; 35,10%] p=0,6640	0,42 [0,04; 4,09] p=0,4515

	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	26/203 (12,8%)	NA [NA; NA]	21/198 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,67; 2,28] p=0,4937	1,21 [0,70; 2,07] p=0,4941	2,20% [-4,10%; 8,50%] p=0,4924	1,11 [0,62; 1,97] p=0,7262
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab, Interaktion: p=0,0263								
Ja	9/48 (18,8%)	NA [35,22; NA]	1/48 (2,1%)	NA [NA; NA]	10,85 [1,32; 89,39] p=0,0078	9,00 [1,19; 68,31] p=0,0336	16,70% [4,90%; 28,40%] p=0,0055	7,90 [1,00; 62,40] p=0,0500
Nein	18/160 (11,3%)	NA [NA; NA]	23/160 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,39; 1,46] p=0,4037	0,78 [0,44; 1,39] p=0,4047	-3,10% [-10,40%; 4,20%] p=0,4025	0,71 [0,38; 1,32] p=0,2764
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1722								
0	14/114 (12,3%)	NA [NA; NA]	17/118 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,39; 1,78] p=0,6349	0,85 [0,44; 1,65] p=0,6348	-2,10% [-10,90%; 6,60%] p=0,6336	0,75 [0,37; 1,53] p=0,4326
≥1	13/94 (13,8%)	NA [NA; NA]	7/90 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,72; 5,01] p=0,1886	1,78 [0,74; 4,25] p=0,1959	6,10% [-2,90%; 15,00%] p=0,1829	1,66 [0,66; 4,16] p=0,2818
Sekundär malignome – Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3005								
Männlich	18/116 (15,5%)	NA [NA; NA]	19/122 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,49; 2,01] p=0,9904	1,00 [0,55; 1,80] p=0,9904	-0,10% [-9,30%; 9,20%] p=0,9904	0,86 [0,45; 1,64] p=0,6421
Weiblich	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	5/86 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,56; 5,47] p=0,3270	1,68 [0,59; 4,82] p=0,3327	4,00% [-3,90%; 11,80%] p=0,3205	1,62 [0,54; 4,83] p=0,3874

Zytokin-FreisetzungssyndromTabelle 4-245 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom (Jegliche UE)*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Gesamtpopulation		
Gesamtpopulation	151/196 (77,0%)	0,26 [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung		
Weiß	119/150 (79,3%)	0,26 [NA; NA]
Andere	32/46 (69,6%)	0,26 [0,23; 0,30]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Region		
Europa	96/119 (80,7%)	0,26 [NA; NA]
Nordamerika	26/32 (81,3%)	0,26 [0,23; 0,30]
Andere	29/45 (64,4%)	0,26 [0,23; 0,76]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Therapieentscheidung		
PVd	19/24 (79,2%)	0,26 [0,23; 0,30]
DPd	132/172 (76,7%)	0,26 [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien		
1	48/65 (73,8%)	0,26 [0,26; 0,30]
2 oder 3	103/131 (78,6%)	0,26 [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: ISS Stadium		
I	98/132 (74,2%)	0,26 [0,26; 0,30]
II	43/53 (81,1%)	0,26 [0,23; 0,26]
III	10/11 (90,9%)	0,26 [0,10; 0,30]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom		
Ja	30/37 (81,1%)	0,26 [0,23; 0,30]
Nein	121/159 (76,1%)	0,26 [0,26; 0,30]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Tumorlast		
Niedrig	85/122 (69,7%)	0,26 [0,26; 0,30]
Intermediär	41/48 (85,4%)	0,26 [0,23; 0,26]
Hoch	25/26 (96,2%)	0,26 [0,13; 0,26]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	74/96 (77,1%)	0,26 [NA; NA]
Nicht-IgG	22/25 (88,0%)	0,26 [0,23; 0,30]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko		
Hochrisiko	93/119 (78,2%)	0,26 [NA; NA]
Standardrisiko	49/65 (75,4%)	0,26 [0,26; 0,30]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	88/127 (69,3%)	0,26 [0,26; 0,30]
>30% – <60%	25/30 (83,3%)	0,26 [0,23; 0,30]
≥60%	36/37 (97,3%)	0,26 [0,20; 0,26]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Nierenfunktion		
<60 ml/min/1,73 m ²	19/24 (79,2%)	0,26 [0,20; 0,30]
≥60 ml/min/1,73 m ²	132/172 (76,7%)	0,26 [NA; NA]

	Ciltacel	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Leberfunktion		
Normal	136/174 (78,2%)	0,26 [NA; NA]
Beeinträchtigt	15/22 (68,2%)	0,28 [0,23; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD		
Ja	76/94 (80,9%)	0,26 [0,26; 0,30]
Nein	75/102 (73,5%)	0,26 [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper		
Ja	40/47 (85,1%)	0,26 [0,23; 0,30]
Nein	111/149 (74,5%)	0,26 [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper		
Ja	25/27 (92,6%)	0,30 [0,20; 0,30]
Nein	126/169 (74,6%)	0,26 [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab		
Ja	41/48 (85,4%)	0,26 [0,23; 0,30]
Nein	110/148 (74,3%)	0,26 [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab		
Ja	38/45 (84,4%)	0,26 [0,23; 0,30]
Nein	113/151 (74,8%)	0,26 [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: ECOG-PS		
0	87/111 (78,4%)	0,26 [0,26; 0,30]
≥1	64/85 (75,3%)	0,26 [0,23; 0,30]
Zytokin-Freisetzungssyndrom – Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	85/112 (75,9%)	0,26 [0,26; 0,30]
Weiblich	66/84 (78,6%)	0,26 [0,23; 0,26]

Neurotoxizität

Tabelle 4-246 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität (Jegliche UE)*, Studie CARTITUDE-4

	Ciltacel	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Gesamtpopulation		
Gesamtpopulation	46/196 (23,5%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung		
Weiß	39/150 (26,0%)	NA [NA; NA]
Andere	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Region		
Europa	32/119 (26,9%)	NA [NA; NA]
Nordamerika	9/32 (28,1%)	NA [NA; NA]

	Ciltacel	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]
Andere	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Therapieentscheidung		
PVd	7/24 (29,2%)	NA [1,51; NA]
DPd	39/172 (22,7%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Anzahl der vorherigen Therapielinien		
1	12/65 (18,5%)	NA [NA; NA]
2 oder 3	34/131 (26,0%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: ISS Stadium		
I	35/132 (26,5%)	NA [NA; NA]
II	9/53 (17,0%)	NA [NA; NA]
III	2/11 (18,2%)	NA [0,49; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Extramedulläres Plasmozytom		
Ja	10/37 (27,0%)	NA [NA; NA]
Nein	36/159 (22,6%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Tumorlast		
Niedrig	30/122 (24,6%)	NA [NA; NA]
Intermediär	12/48 (25,0%)	NA [NA; NA]
Hoch	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	20/96 (20,8%)	NA [NA; NA]
Nicht-IgG	8/25 (32,0%)	NA [2,79; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko		
Hochrisiko	33/119 (27,7%)	NA [NA; NA]
Standardrisiko	12/65 (18,5%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	31/127 (24,4%)	NA [NA; NA]
>30% – <60%	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]
≥60%	8/37 (21,6%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Nierenfunktion		
<60 ml/min/1,73 m ²	6/24 (25,0%)	NA [NA; NA]
≥60 ml/min/1,73 m ²	40/172 (23,3%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Leberfunktion		
Normal	42/174 (24,1%)	NA [NA; NA]
Beeinträchtigt	4/22 (18,2%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI und IMiD		
Ja	23/94 (24,5%)	NA [NA; NA]
Nein	23/102 (22,5%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber IMiD und CD38-Antikörper		
Ja	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]
Nein	37/149 (24,8%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Refraktär gegenüber PI, IMiD und CD38-Antikörper		
Ja	6/27 (22,2%)	NA [NA; NA]
Nein	40/169 (23,7%)	NA [NA; NA]

	Ciltacel	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Daratumumab		
Ja	9/48 (18,8%)	NA [NA; NA]
Nein	37/148 (25,0%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Vorherige Behandlung mit Bortezomib und Daratumumab		
Ja	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]
Nein	37/151 (24,5%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: ECOG-PS		
0	27/111 (24,3%)	NA [NA; NA]
≥1	19/85 (22,4%)	NA [NA; NA]
Neurotoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	31/112 (27,7%)	NA [NA; NA]
Weiblich	15/84 (17,9%)	NA [NA; NA]