

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis	16
Abkürzungsverzeichnis	59
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	63
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	64
4.1.1 Fragestellung.....	64
4.1.2 Datenquellen	64
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	65
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen.....	65
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	69
4.1.5.1 Mortalität.....	69
4.1.5.2 Morbidität.....	71
4.1.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	74
4.1.5.4 Verträglichkeit	76
4.1.5.5 Subgruppenanalysen.....	81
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	81
4.2 Methodik.....	89
4.2.1 Fragestellung.....	89
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	91
4.2.3 Informationsbeschaffung	95
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	95
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	95
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	97
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	99
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	100
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	101
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	104
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	104
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	104
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	105
4.2.5.2.2 Eingeschlossene Endpunkte.....	107
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	109
4.2.5.2.2.1.1 Gesamtüberleben	109
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	109
4.2.5.2.2.2.1 Progressionsfreies Überleben	109
4.2.5.2.2.2.2 Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls.....	110
4.2.5.2.2.2.3 Ansprechen	111
4.2.5.2.2.2.4 EuroQol Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D)	113

4.2.5.2.2.2.5	European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30.....	115
4.2.5.2.2.2.6	EORTC QLQ-MY20.....	116
4.2.5.2.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	118
4.2.5.2.2.3.1	EORTC QLQ-C30.....	118
4.2.5.2.2.3.2	EORTC QLQ-MY20.....	119
4.2.5.2.2.4	Verträglichkeit.....	120
4.2.5.3	Meta-Analysen.....	122
4.2.5.4	Sensitivitätsanalysen.....	124
4.2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	124
4.2.5.6	Indirekte Vergleiche.....	125
4.2.5.6.1	Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung.....	127
4.2.5.6.2	Beurteilung der Aussagekraft des indirekten Vergleichs.....	130
4.2.5.6.3	Methodik des indirekten Vergleichs.....	131
4.2.5.6.3.1	Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	131
4.2.5.6.3.1.1	Naive Analyse.....	131
4.2.5.6.3.1.2	Adjustierte Analysen.....	133
4.2.5.6.3.1.3	Subgruppenanalysen.....	134
4.2.5.6.3.1.4	Sensitivitätsanalysen.....	135
4.2.5.6.3.2	Analyse-Populationen.....	137
4.2.5.6.3.3	Definition von Indexzeitpunkten und Zuordnung von Erhebungszeitpunkten.....	138
4.2.5.6.3.4	Zuordnung der Erhebungszeitpunkte patientenberichteter Endpunkte.....	139
4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	141
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	141
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	142
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	146
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	147
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	149
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	152
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	152
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT.....	153
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	158
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	160
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	160
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	160
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	160

4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	161
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	161
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	161
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	164
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	164
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	164
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	164
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	165
4.3.2.2.2.1	Studiendesign.....	170
4.3.2.2.2.2	Studienpopulation	171
4.3.2.2.2.3	Intervention	178
4.3.2.2.2.4	Studiendauer und Behandlungsphasen	182
4.3.2.2.2.5	Endpunkte.....	188
4.3.2.2.2.6	Umsetzung der Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung	188
4.3.2.2.2.6.1	Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung.....	188
4.3.2.2.2.6.2	Identifikation, Erhebung und Adjustierung für Confounder ..	193
4.3.2.2.2.6.2.1	Identifikation.....	193
4.3.2.2.2.6.2.2	Erhebung	203
4.3.2.2.2.6.2.3	Adjustierung.....	204
4.3.2.2.2.7	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	214
4.3.2.2.2.8	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	215
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	216
4.3.2.2.3.1	Endpunkte Mortalität – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	217
4.3.2.2.3.1.1	Gesamtüberleben	217
4.3.2.2.3.2	Endpunkte Morbidität – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	227
4.3.2.2.3.2.1	Progressionsfreies Überleben	227
4.3.2.2.3.2.2	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls.....	232
4.3.2.2.3.2.3	Ansprechen	237
4.3.2.2.3.2.3.1	Ansprechrate	237
4.3.2.2.3.2.3.2	Zeit bis zum Ersten Ansprechen.....	244
4.3.2.2.3.2.3.3	Dauer des Ansprechens.....	249
4.3.2.2.3.2.4	EQ-5D VAS	254
4.3.2.2.3.2.5	EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen.....	282
4.3.2.2.3.2.6	EORTC QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen	424
4.3.2.2.3.3	Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität – nicht randomisierte vergleichende Studien	450
4.3.2.2.3.3.1	EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen.....	450
4.3.2.2.3.3.2	EORTC QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen.....	552
4.3.2.2.3.4	Endpunkte Verträglichkeit – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	609
4.3.2.2.3.4.1	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten.....	616

4.3.2.2.3.4.2	Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung SOC und PT...	624
4.3.2.2.3.4.2.1	Jegliche unerwünschten Ereignisse – Detaildarstellung SOC und PT	624
4.3.2.2.3.4.2.2	Schwere unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung SOC und PT	741
4.3.2.2.3.4.2.3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung SOC und PT	784
4.3.2.2.3.4.3	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	797
4.3.2.2.3.4.4	Unerwünschte Ereignisse mit fatalem Verlauf	825
4.3.2.2.3.5	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	827
4.3.2.2.3.5.1	Übersicht über die Subgruppen	827
4.3.2.2.3.5.2	Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen	844
4.3.2.2.3.5.3	Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Mortalität	873
4.3.2.2.3.5.4	Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Morbidität.....	876
4.3.2.2.3.5.5	Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität	917
4.3.2.2.3.5.6	Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Verträglichkeit	941
4.3.2.2.3.5.7	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	948
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	948
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	948
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	948
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	949
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	950
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	956
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	958
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten.....	959
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	961
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	961
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	961
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	962
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	962
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	964
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	964
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	965
4.4.2.1	Mortalität.....	966
4.4.2.1.1	Gesamtüberleben	966
4.4.2.1.2	Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Mortalität	968
4.4.2.2	Morbidität.....	968
4.4.2.2.1	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls.....	968
4.4.2.2.2	EQ-5D VAS	969
4.4.2.2.3	EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen.....	969
4.4.2.2.4	EORTC QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen	970

4.4.2.2.5	Progressionsfreies Überleben.....	970
4.4.2.2.6	Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Morbidität.....	971
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	971
4.4.2.3.1	EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	971
4.4.2.3.2	EORTC QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen.....	972
4.4.2.3.3	Fazit der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität	972
4.4.2.4	Verträglichkeit	973
4.4.2.4.1	Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse	973
4.4.2.4.2	Unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT	973
4.4.2.4.3	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	977
4.4.2.4.4	Fazit der Nutzenkategorie Verträglichkeit.....	977
4.4.2.5	Subgruppenanalysen.....	978
4.4.2.6	Gesamtschau	978
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	986
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	986
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	986
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	987
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	987
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	987
4.6	Referenzliste	988
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		998
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		1007
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		1011
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		1047
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		1449
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		1551
Anhang 4-G: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant).....		1569
Anhang 4-H: Kaplan-Meier-Kurven zu unerwünschten Ereignissen (SOC und PT) ..		2221
Anhang 4-I: Spezifizierung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse		2331
Anhang 4-J: Diagnostische Plots		2334

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Effektschätzer der durchgeführten Analysen für das Gesamtüberleben	70
Tabelle 4-2: Gesamtschau der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens	82
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-4: Übersicht aller patientenrelevanter und klinisch relevanter Endpunkte in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	107
Tabelle 4-5: Analyse-Populationen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.....	138
Tabelle 4-6: Definitionen der Erhebungszeitpunkte in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	139
Tabelle 4-7: Zuordnung der Erhebungszeitpunkte für die Auswertung patientenberichteter Endpunkte.....	139
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	156
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	159

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	159
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	161
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	162
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	162
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	163
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	163
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	166
Tabelle 4-29: Charakteristika der Analyse-Populationen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	173
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	178
Tabelle 4-31: Therapieregime in der Analyse-Population der Studie LocoMMotion.....	181
Tabelle 4-32: Mediane Beobachtungsdauer je Endpunkt in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	184
Tabelle 4-33: Detailangaben zu durchgeführten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	186
Tabelle 4-34: Kriterien zur Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung (Zielstudie) aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	189
Tabelle 4-35: Variablen mit gleichzeitigem Einfluss auf Endpunkt und Behandlung vor und nach Berücksichtigung der Stärke und Sicherheit des Einflusses je Endpunktkategorie	196
Tabelle 4-36: Auswahl der relevanten Confounder unter allen identifizierten Confoundern inklusive Begründungen.....	200
Tabelle 4-37: Alle identifizierten Confounder inklusive Operationalisierung.....	203
Tabelle 4-38: Verteilung der Adjustierungsvariablen nach multipler Imputation in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion vor und nach Propensity Score-basierter Gewichtung (ATT-Ansatz).....	209
Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	215
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	216
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesamtüberleben	217
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	220
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse	221

Tabelle 4-44: Sensitivitätsadjustierungsset, Ergebnisse für Gesamtüberleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	225
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben	227
Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für Progressionsfreies Überleben – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	229
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	230
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls	232
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	234
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse	235
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Ansprechrate	237
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für Ansprechrate – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Ansprechrate aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse	240
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Zeit bis zum ersten Ansprechen	244
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte für Zeit bis zum ersten Ansprechen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	246
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ansprechen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	247
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens.....	249
Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte für Dauer des Ansprechens – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	251
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	252
Tabelle 4-60: Operationalisierung von EQ-5D VAS.....	254
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für EQ-5D VAS – nicht randomisierte vergleichende Studien	257
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L nach Erhebungszeitpunkt.....	258
Tabelle 4-63: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Responderanalysen (Erste Verbesserung bzw. Verschlechterung) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	262
Tabelle 4-64: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Responderanalysen (Bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	268

Tabelle 4-65: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Responderanalysen (Dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	275
Tabelle 4-66: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	282
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – nicht randomisierte vergleichende Studien	284
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC-QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt.....	285
Tabelle 4-69: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Erste Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	297
Tabelle 4-70: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Erste Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	318
Tabelle 4-71: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Bestätigte Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	339
Tabelle 4-72: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Bestätigte Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse	360
Tabelle 4-73: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Dauerhafte Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	381
Tabelle 4-74: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Dauerhafte Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse	403
Tabelle 4-75: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 - Symptomskalen	424
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – nicht randomisierte vergleichende Studien	427
Tabelle 4-77: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC-QLQ-MY20 nach Erhebungszeitpunkt.....	428
Tabelle 4-78: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Responderanalysen (Erste Verbesserung bzw. Verschlechterung) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	432
Tabelle 4-79: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Responderanalysen (Bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	438
Tabelle 4-80: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Responderanalysen (Dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	444
Tabelle 4-81: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	450

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – nicht randomisierte vergleichende Studien	452
Tabelle 4-83: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC-QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt.....	453
Tabelle 4-84: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - Erste Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	462
Tabelle 4-85: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - Erste Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	477
Tabelle 4-86: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - Bestätigte Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	492
Tabelle 4-87: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - Bestätigte Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	507
Tabelle 4-88: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - Dauerhafte Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	522
Tabelle 4-89: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - Dauerhafte Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	537
Tabelle 4-90: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen	552
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für EORTC QLQ-MY20 –Funktionsskalen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	554
Tabelle 4-92: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC-QLQ-MY20 nach Erhebungszeitpunkt.....	555
Tabelle 4-93: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Items der Funktionsskalen - Erste Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse	561
Tabelle 4-94: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Items der Funktionsskalen - Erste Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	569
Tabelle 4-95: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Items der Funktionsskalen - Bestätigte Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	577
Tabelle 4-96: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Items der Funktionsskalen - Bestätigte Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	585
Tabelle 4-97: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Items der Funktionsskalen - Dauerhafte Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	593

Tabelle 4-98: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Items der Funktionsskalen - Dauerhafte Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	601
Tabelle 4-99: Operationalisierung von Verträglichkeit.....	609
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte für Verträglichkeit – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	613
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.	616
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion.....	624
Tabelle 4-103: Deskriptive Darstellung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach Tag 100 - Jegliche unerwünschten Ereignisse	739
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	741
Tabelle 4-105: Deskriptive Darstellung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach Tag 100 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	780
Tabelle 4-106: Mediane Dauer und Zeitpunkt des ersten Auftretens der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Behandlung mit Ciltacel mit signifikantem Behandlungseffekt in der vergleichenden Analyse, Studie CARTITUDE-1 ..	782
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	784
Tabelle 4-108: Mediane Dauer und Zeitpunkt des ersten Auftretens der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach Behandlung mit Ciltacel mit signifikantem Behandlungseffekt in der vergleichenden Analyse, Studie CARTITUDE-1	796
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Zytokin-Freisetzungssyndrom bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	797
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Neurotoxizität bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse	805
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	813
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse.....	821
Tabelle 4-113: Detailinformationen auf Ebene der SOC und PT zu unerwünschten Ereignissen mit fatalem Verlauf nach Behandlung mit Ciltacel (Studie CARTITUDE-1) ...	825

Tabelle 4-114:Detailinformationen auf Ebene der SOC und PT zu unerwünschten Ereignissen mit fatalem Verlauf unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (Studie LocoMMotion)	826
Tabelle 4-115: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	828
Tabelle 4-116 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion.....	846
Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	873
Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion.....	876
Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Dauer des Ansprechens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	879
Tabelle 4-120: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion.....	884
Tabelle 4-121: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	887
Tabelle 4-122: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion.....	890
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion.....	893
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion.....	896
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion.....	899
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion.....	902
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion.....	905
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion.....	908

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	911
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	914
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	917
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	920
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	923
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	926
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	929
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	932
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	935
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	938
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die SOC Psychiatrische Erkrankungen ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	941
Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Schwindelgefühl in der SOC Erkrankungen des Nervensystems ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	945
Tabelle 4-141: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen	948
Tabelle 4-142: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	949
Tabelle 4-143: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der Vergleichstherapie	950

Tabelle 4-144: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	950
Tabelle 4-145: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	957
Tabelle 4-146: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der Vergleichstherapie	958
Tabelle 4-147: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	959
Tabelle 4-148: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	959
Tabelle 4-149: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	960
Tabelle 4-150: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen...	961
Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	961
Tabelle 4-152: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen	962
Tabelle 4-153: Effektschätzer der durchgeführten Analysen für das Gesamtüberleben	967
Tabelle 4-154: Gesamtschau der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens	979
Tabelle 4-155: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	986
Tabelle 4-156: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	999
Tabelle 4-157: Dokumentation der Recherche in Medline	999
Tabelle 4-158: Dokumentation der Recherche in Embase	1000
Tabelle 4-159: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	1001
Tabelle 4-160: Dokumentation der Recherche in Medline	1001
Tabelle 4-161: Dokumentation der Recherche in Embase	1002
Tabelle 4-162: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	1003
Tabelle 4-163: Dokumentation der Recherche in MEDLINE.....	1004
Tabelle 4-164: Dokumentation der Recherche in Embase	1005
Tabelle 4-165. Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov.....	1008
Tabelle 4-166: Dokumentation der Recherche in EU-CTR	1008
Tabelle 4-167: Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP	1009
Tabelle 4-168: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	1009
Tabelle 4-169: Dokumentation der Recherche in EU-CTR	1009
Tabelle 4-170: Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP	1010

Tabelle 4-171: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche	1011
Tabelle 4-172: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche	1012
Tabelle 4-173: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche	1019
Tabelle 4-174: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel.....	1047
Tabelle 4-175: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1047
Tabelle 4-176: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel.....	1053
Tabelle 4-177: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1053
Tabelle 4-178: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche mit einer Vergleichstherapie	1058
Tabelle 4-179: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit einer Vergleichstherapie	1058
Tabelle 4-179 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CARTITUDE-1	1450
Tabelle 4-180 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CARTITUDE-2.....	1468
Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CARTIFAN-1	1522
Tabelle 4-182 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LocoMMotion	1542
Tabelle 4-183: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die vergleichende Analyse aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	1552

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Darstellung des Prozesses zur Identifizierung relevanter Confounder	67
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	157
Abbildung 4-5: Darstellung des Prozesses zur Identifizierung relevanter Confounder	194
Abbildung 4-6: Verteilung der Propensity Scores vor Gewichtung (Hauptadjustierungsset)	205
Abbildung 4-7: Verteilung der Propensity Scores vor Gewichtung (Sensitivitätsadjustierungsset)	206
Abbildung 4-8: Verteilung der Propensity Scores nach Gewichtung gemäß ATT-Ansatz (Hauptadjustierungsset)	206
Abbildung 4-9: Verteilung der Propensity Scores nach Gewichtung gemäß ATT-Ansatz (Sensitivitätsadjustierungsset)	207
Abbildung 4-10: Balanciertheit der Adjustierungsvariablen vor und nach Anwendung der Propensity Score-basierten Gewichtung gemäß ATT-Ansatz (Hauptanalyse)	213
Abbildung 4-11: Balanciertheit der Adjustierungsvariablen vor und nach Anwendung der Propensity Score-basierten Gewichtung gemäß ATT-Ansatz (Sensitivitätsanalyse).....	213
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gesamtüberleben</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	223
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gesamtüberleben</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	223
Abbildung 4-14: Forest Plot Sensitivitätsanalysen für <i>Gesamtüberleben</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion, Hauptadjustierungsset	224
Abbildung 4-15: Forest Plot Sensitivitätsanalysen für <i>Gesamtüberleben</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion, Sensitivitätsadjustierungsset	227
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurven für <i>Progressionsfreies Überleben</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	231
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurven für <i>Progressionsfreies Überleben</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	232
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	236
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	237

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	248
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	249
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dauer des Ansprechens</i> für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	253
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dauer des Ansprechens</i> für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	254
Abbildung 4-24: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	261
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	265
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	266
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	266
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	267
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	272
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	273
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	273
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	274
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	279
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	280

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	280
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	281
Abbildung 4-37: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Fatigue</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion	288
Abbildung 4-38: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion	289
Abbildung 4-39: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Schmerz</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion	290
Abbildung 4-40: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Dyspnoe</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion	291
Abbildung 4-41: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Insomnie</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion	292
Abbildung 4-42: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Appetitlosigkeit</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion	293
Abbildung 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Obstipation</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion	294
Abbildung 4-44: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Diarrhö</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion	295
Abbildung 4-45: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion	296
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	309
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	309
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	310

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	310
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	311
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	311
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	312
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	312
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	313
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	313
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurven für <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	314
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurven für <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	314
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurven für <i>Obstipation - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	315
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurven für <i>Obstipation - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	315
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	316
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	316
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurven für <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	317

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurven für <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	317
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	330
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	330
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	331
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	331
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	332
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	332
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	333
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	333
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	334
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	334
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier Kurven für <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	335
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier Kurven für <i>Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	335
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Kurven für <i>Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	336
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Kurven für <i>Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	336

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	337
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	337
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Kurven für <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	338
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier Kurven für <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	338
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	350
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	351
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	351
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	352
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	352
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	353
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	353
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	354
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	354
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	355

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Kurven für <i>Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	355
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Kurven für <i>Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	356
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Kurven für <i>Obstipation - Bestätigte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	356
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Kurven für <i>Obstipation - Bestätigte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	357
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	357
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	358
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Kurven für <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	358
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Kurven für <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	359
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	372
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	372
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	372
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	373
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	373
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	374
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	374

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	375
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	375
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	376
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier Kurven für <i>Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	376
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier Kurven für <i>Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	377
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier Kurven für <i>Obstipation - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	377
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier Kurven für <i>Obstipation - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	378
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	378
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	379
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier Kurven für <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	379
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier Kurven für <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	380
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	394
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	394
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	394
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	395

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	395
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	396
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	396
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	397
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	397
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	398
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier Kurven für <i>Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	398
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier Kurven für <i>Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	399
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier Kurven für <i>Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	399
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier Kurven für <i>Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	400
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	400
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	401
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier Kurven für <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	401
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier Kurven für <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	402

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	414
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	415
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	415
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier Kurven für <i>Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	416
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	416
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	417
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	417
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	418
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	418
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	419
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier Kurven für <i>Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	419
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier Kurven für <i>Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	420
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier Kurven für <i>Obstipation - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	420
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier Kurven für <i>Obstipation - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	421
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	421

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	422
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier Kurven für <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	422
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier Kurven für <i>Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	423
Abbildung 4-154: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen – Unruhe und Aufregung</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	431
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	435
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	436
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	436
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	437
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	441
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	442
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	442
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	443
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	447
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	448

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	448
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	449
Abbildung 4-167: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	456
Abbildung 4-168: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen – Physische Funktion</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	457
Abbildung 4-169: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen – Rollenfunktion</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	458
Abbildung 4-170: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen – Soziale Funktion</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	459
Abbildung 4-171: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen – Kognitive Funktion</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	460
Abbildung 4-172: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen – Emotionale Funktion</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	461
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	471
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	471
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	472
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	472
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	473
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	473

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier Kurven für <i>Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	474
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier Kurven für <i>Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	474
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	475
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	475
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier Kurven für <i>Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	476
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier Kurven für <i>Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	476
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	486
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	486
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	487
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	487
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> (Patienten mit PRO-Evaluation) für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	488
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> (Patienten mit PRO-Evaluation) für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	488
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier Kurven für <i>Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	489
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier Kurven für <i>Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	489

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	490
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	490
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier Kurven für <i>Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	491
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier Kurven für <i>Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	491
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	501
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	501
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	502
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	502
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	503
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	503
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier Kurven für <i>Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	504
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier Kurven für <i>Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	504
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	505
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	505

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier Kurven für <i>Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	506
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier Kurven für <i>Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	506
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	516
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	516
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	517
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	517
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	518
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	518
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier Kurven für <i>Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	519
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier Kurven für <i>Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	519
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	520
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	520
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier Kurven für <i>Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	521
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier Kurven für <i>Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	521

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	531
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	531
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	532
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	532
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	533
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	533
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier Kurven für <i>Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	534
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier Kurven für <i>Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	534
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	535
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	535
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier Kurven für <i>Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	536
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier Kurven für <i>Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	536
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	546
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	546

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	547
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	547
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	548
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	548
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier Kurven für <i>Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	549
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier Kurven für <i>Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	549
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	550
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	550
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier Kurven für <i>Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	551
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier Kurven für <i>Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	551
Abbildung 4-245: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen – Gedanken an die Erkrankung</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	558
Abbildung 4-246: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen – Besorgnis über das Sterben</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	559
Abbildung 4-247: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC-QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen – Besorgnis über den Gesundheitszustand in der Zukunft</i> aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion	560
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung</i> \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	566

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	566
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	567
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	567
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	568
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	568
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	574
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	574
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	575
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	575
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	576
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	576
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	582
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	582
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	583

Abbildung 4-263: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	583
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	584
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	584
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	590
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	590
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	591
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	591
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	592
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	592
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	598
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	598
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	599
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	599
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	600

Abbildung 4-277: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	600
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	606
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	606
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	607
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	607
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	608
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier Kurven für <i>Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	608
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jeglichen Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	621
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jeglichen Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	621
Abbildung 4-286: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) Gesamtraten</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	622
Abbildung 4-287: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (CTCAE-Grad \geq 3)</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	622
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	623
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	623
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	671

Abbildung 4-291: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC Erkrankungen des Blutes und des <i>Lymphsystems</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT.....	671
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC Erkrankungen des Blutes und des <i>Lymphsystems</i> - PT <i>Anämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	671
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC Erkrankungen des Blutes und des <i>Lymphsystems</i> - PT <i>Anämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	672
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC Erkrankungen des Blutes und des <i>Lymphsystems</i> - PT <i>Febrile Neutropenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	672
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC Erkrankungen des Blutes und des <i>Lymphsystems</i> - PT <i>Febrile Neutropenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	673
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC Erkrankungen des Blutes und des <i>Lymphsystems</i> - PT <i>Hypofibrinogenämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	673
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC Erkrankungen des Blutes und des <i>Lymphsystems</i> - PT <i>Hypofibrinogenämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	674
Abbildung 4-298: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC Erkrankungen des Blutes und des <i>Lymphsystems</i> - PT <i>Leukopenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	674
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC Erkrankungen des Blutes und des <i>Lymphsystems</i> - PT <i>Leukopenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	675
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC Erkrankungen des Blutes und des <i>Lymphsystems</i> - PT <i>Lymphopenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	675
Abbildung 4-301: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC Erkrankungen des Blutes und des <i>Lymphsystems</i> - PT <i>Lymphopenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	676

Abbildung 4-302: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Blutes und des</i> <i>Lymphsystems - PT Neutropenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	676
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Blutes und des</i> <i>Lymphsystems - PT Neutropenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	677
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Blutes und des</i> <i>Lymphsystems - PT Thrombozytopenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	677
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Blutes und des</i> <i>Lymphsystems - PT Thrombozytopenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	678
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Herzerkrankungen</i> für die ITT- Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	678
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Herzerkrankungen</i> für die ITT- Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	679
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Herzerkrankungen – PT</i> <i>Simustachykardie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	679
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Herzerkrankungen – PT</i> <i>Simustachykardie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	680
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Augenerkrankungen</i> für die ITT- Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	680
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Augenerkrankungen</i> für die ITT- Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	681
Abbildung 4-312: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse ...	681
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	682
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	

- PT <i>Abdominalschmerz</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	682
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> - PT <i>Abdominalschmerz</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	683
Abbildung 4-316: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> - PT <i>Obstipation</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	683
Abbildung 4-317: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> - PT <i>Obstipation</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	684
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> - PT <i>Diarrhö</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	684
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> - PT <i>Diarrhö</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	685
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> - PT <i>Übelkeit</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	685
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> - PT <i>Übelkeit</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	686
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> - PT <i>Erbrechen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	686
Abbildung 4-323: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> - PT <i>Erbrechen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	687
Abbildung 4-324: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	687
Abbildung 4-325: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und</i>	

<i>Beschwerden am Verabreichungsort für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	688
<i>Abbildung 4-326: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schmerzen an der Katheterstelle für die ITT- Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	688
<i>Abbildung 4-327: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schmerzen an der Katheterstelle für die ITT- Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	689
<i>Abbildung 4-328: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Schüttelfrost für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	689
<i>Abbildung 4-329: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Schüttelfrost für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	690
<i>Abbildung 4-330: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Ermüdung für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	690
<i>Abbildung 4-331: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Ermüdung für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	691
<i>Abbildung 4-332: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Ödem peripher für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	691
<i>Abbildung 4-333: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Ödem peripher für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	692
<i>Abbildung 4-334: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Fieber für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	692
<i>Abbildung 4-335: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Fieber für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	693

Abbildung 4-336: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	693
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	694
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT</i> <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	694
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT</i> <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	695
Abbildung 4-340: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT</i> <i>Hypogammaglobulinämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	695
Abbildung 4-341: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT</i> <i>Hypogammaglobulinämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	696
Abbildung 4-342: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre</i> <i>Erkrankungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	696
Abbildung 4-343: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre</i> <i>Erkrankungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	697
Abbildung 4-344: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre</i> <i>Erkrankungen - PT Pneumonie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	697
Abbildung 4-345: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre</i> <i>Erkrankungen - PT Pneumonie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	698
Abbildung 4-346: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre</i> <i>Erkrankungen - PT Rhinovirusinfektion</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	698
Abbildung 4-347: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre</i>	

<i>Erkrankungen - PT Rhinovirusinfektion für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	699
<i>Abbildung 4-348: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Infektion der oberen Atemwege für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	699
<i>Abbildung 4-349: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Infektion der oberen Atemwege für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	700
<i>Abbildung 4-350: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	700
<i>Abbildung 4-351: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	701
<i>Abbildung 4-352: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	701
<i>Abbildung 4-353: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	702
<i>Abbildung 4-354: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT Alaninaminotransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	702
<i>Abbildung 4-355: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT Alaninaminotransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	703
<i>Abbildung 4-356: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT Aspartataminotransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	703
<i>Abbildung 4-357: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT Aspartataminotransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	704
<i>Abbildung 4-358: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	704

Abbildung 4-359: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	705
Abbildung 4-360: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	705
Abbildung 4-361: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	706
Abbildung 4-362: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	706
Abbildung 4-363: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	707
Abbildung 4-364: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT International normalised ratio erhöht</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	707
Abbildung 4-365: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT International normalised ratio erhöht</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	708
Abbildung 4-366: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse ...	708
Abbildung 4-367: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	709
Abbildung 4-368: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Appetit vermindert</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	709
Abbildung 4-369: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Appetit vermindert</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	710
Abbildung 4-370: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	

- PT <i>Hyperglykämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	710
Abbildung 4-371: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> - PT <i>Hyperglykämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	711
Abbildung 4-372: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> - PT <i>Hypalbuminämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	711
Abbildung 4-373: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> - PT <i>Hypalbuminämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	712
Abbildung 4-374: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> - PT <i>Hypokalzämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	712
Abbildung 4-375: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> - PT <i>Hypokalzämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	713
Abbildung 4-376: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> - PT <i>Hypokaliämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	713
Abbildung 4-377: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> - PT <i>Hypokaliämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	714
Abbildung 4-378: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> - PT <i>Hypomagnesiämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	714
Abbildung 4-379: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> - PT <i>Hypomagnesiämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	715
Abbildung 4-380: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> - PT <i>Hyponatriämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	715
Abbildung 4-381: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	

- PT <i>Hyponatriämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	716
Abbildung 4-382: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> - PT <i>Hypophosphatämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	716
Abbildung 4-383: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> - PT <i>Hypophosphatämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	717
Abbildung 4-384: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	717
Abbildung 4-385: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	718
Abbildung 4-386: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> - PT <i>Arthralgie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	718
Abbildung 4-387: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> - PT <i>Arthralgie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	719
Abbildung 4-388: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> - PT <i>Rückenschmerzen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	719
Abbildung 4-389: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> - PT <i>Rückenschmerzen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	720
Abbildung 4-390: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> - PT <i>Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	720
Abbildung 4-391: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> - PT <i>Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	721
Abbildung 4-392: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und</i>	

<i>Knochenkrankungen - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	721
<i>Abbildung 4-393: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems für die ITT- Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	722
<i>Abbildung 4-394: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - PT Schmerz in einer Extremität für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	722
<i>Abbildung 4-395: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - PT Schmerz in einer Extremität für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	723
<i>Abbildung 4-396: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	723
<i>Abbildung 4-397: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	724
<i>Abbildung 4-398: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Schwindelgefühl für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	724
<i>Abbildung 4-399: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Schwindelgefühl für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	725
<i>Abbildung 4-400: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Kopfschmerzen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	725
<i>Abbildung 4-401: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Kopfschmerzen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	726
<i>Abbildung 4-402: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse</i>	726
<i>Abbildung 4-403: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT</i>	727

Abbildung 4-404: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Psychiatrische Erkrankungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	727
Abbildung 4-405: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Psychiatrische Erkrankungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	728
Abbildung 4-406: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Psychiatrische Erkrankungen - PT</i> <i>Schlaflosigkeit</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	728
Abbildung 4-407: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Psychiatrische Erkrankungen - PT</i> <i>Schlaflosigkeit</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	729
Abbildung 4-408: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse ...	729
Abbildung 4-409: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	730
Abbildung 4-410: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des</i> <i>Brustraums und Mediastinums</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	730
Abbildung 4-411: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des</i> <i>Brustraums und Mediastinums</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	731
Abbildung 4-412: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des</i> <i>Brustraums und Mediastinums - PT Husten</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	731
Abbildung 4-413: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des</i> <i>Brustraums und Mediastinums - PT Husten</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	732
Abbildung 4-414: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des</i> <i>Brustraums und Mediastinums - PT Nasenverstopfung</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	732
Abbildung 4-415: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des</i> <i>Brustraums und Mediastinums - PT Nasenverstopfung</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	733

Abbildung 4-416: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des</i> <i>Brustraums und Mediastinums</i> - PT <i>Rhinorrhö</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	733
Abbildung 4-417: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des</i> <i>Brustraums und Mediastinums</i> - PT <i>Rhinorrhö</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	734
Abbildung 4-418: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Haut und des</i> <i>Unterhautgewebes</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	734
Abbildung 4-419: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Haut und des</i> <i>Unterhautgewebes</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	735
Abbildung 4-420: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Gefäßerkrankungen</i> für die ITT- Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	735
Abbildung 4-421: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Gefäßerkrankungen</i> für die ITT- Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	736
Abbildung 4-422: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Gefäßerkrankungen</i> - PT <i>Hypertonie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	736
Abbildung 4-423: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Gefäßerkrankungen</i> - PT <i>Hypertonie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	737
Abbildung 4-424: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Gefäßerkrankungen</i> - PT <i>Hypotonie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	737
Abbildung 4-425: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Gefäßerkrankungen</i> - PT <i>Hypotonie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	738
Abbildung 4-426: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-</i> <i>Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Blutes und</i> <i>des Lymphsystems</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	761
Abbildung 4-427: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-</i> <i>Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Blutes und</i> <i>des Lymphsystems</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	761
Abbildung 4-428: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-</i> <i>Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Blutes und</i>	

<i>des Lymphsystems - PT Anämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	761
Abbildung 4-429: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Anämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	762
Abbildung 4-430: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Febrile Neutropenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	762
Abbildung 4-431: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Febrile Neutropenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	763
Abbildung 4-432: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Leukopenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	763
Abbildung 4-433: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Leukopenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	764
Abbildung 4-434: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Lymphopenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	764
Abbildung 4-435: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Lymphopenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	765
Abbildung 4-436: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Neutropenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	765
Abbildung 4-437: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Neutropenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	766
Abbildung 4-438: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Thrombozytopenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	766
Abbildung 4-439: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der <i>SOC Erkrankungen des Blutes und</i>	

<i>des Lymphsystems - PT Thrombozytopenie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	767
Abbildung 4-440: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Ermüdung</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	767
Abbildung 4-441: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Ermüdung</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	768
Abbildung 4-442: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	768
Abbildung 4-443: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	769
Abbildung 4-444: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Pneumonie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	769
Abbildung 4-445: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Pneumonie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	770
Abbildung 4-446: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Untersuchungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	770
Abbildung 4-447: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Untersuchungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	771
Abbildung 4-448: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Untersuchungen - PT Aspartataminotransferase erhöht</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	771
Abbildung 4-449: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Untersuchungen - PT Aspartataminotransferase erhöht</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	772
Abbildung 4-450: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Untersuchungen - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	772

Abbildung 4-451: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Untersuchungen - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	773
Abbildung 4-452: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	773
Abbildung 4-453: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	774
Abbildung 4-454: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hyponatriämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	774
Abbildung 4-455: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hyponatriämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	775
Abbildung 4-456: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypophosphatämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	775
Abbildung 4-457: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypophosphatämie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	776
Abbildung 4-458: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	776
Abbildung 4-459: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	777
Abbildung 4-460: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	777
Abbildung 4-461: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT.....	778

Abbildung 4-462: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Gefäßerkrankungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	778
Abbildung 4-463: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Gefäßerkrankungen</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	779
Abbildung 4-464: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Gefäßerkrankungen - PT Hypertonie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	779
Abbildung 4-465: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Gefäßerkrankungen - PT Hypertonie</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	780
Abbildung 4-466: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	793
Abbildung 4-467: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	793
Abbildung 4-468: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	794
Abbildung 4-469: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	794
Abbildung 4-470: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	795
Abbildung 4-471: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> <i>Detaildarstellung nach SOC und PT</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	795
Abbildung 4-472: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	802
Abbildung 4-473: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	802
Abbildung 4-474: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	803

Abbildung 4-475: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	803
Abbildung 4-476: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	804
Abbildung 4-477: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	804
Abbildung 4-478: Kaplan-Meier Kurven für <i>Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	810
Abbildung 4-479: Kaplan-Meier Kurven für <i>Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT .	810
Abbildung 4-480: Kaplan-Meier Kurven für <i>Neurotoxizität - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	811
Abbildung 4-481: Kaplan-Meier Kurven für <i>Neurotoxizität - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	811
Abbildung 4-482: Kaplan-Meier Kurven für <i>Neurotoxizität - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	812
Abbildung 4-483: Kaplan-Meier Kurven für <i>Neurotoxizität - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	812
Abbildung 4-484: Kaplan-Meier Kurven für <i>Tumorlysesyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	818
Abbildung 4-485: Kaplan-Meier Kurven für <i>Tumorlysesyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	818
Abbildung 4-486: Kaplan-Meier Kurven für <i>Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	819
Abbildung 4-487: Kaplan-Meier Kurven für <i>Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	819
Abbildung 4-488: Kaplan-Meier Kurven für <i>Tumorlysesyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	820

Abbildung 4-489: Kaplan-Meier Kurven für <i>Tumorlysesyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	820
Abbildung 4-490: Kaplan-Meier Kurven für <i>Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	824
Abbildung 4-491: Kaplan-Meier Kurven für <i>Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT	824
Abbildung 4-492: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gesamtüberleben</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	874
Abbildung 4-493: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gesamtüberleben</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	875
Abbildung 4-494: Kaplan-Meier Kurven für <i>Gesamtüberleben</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	875
Abbildung 4-495: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	877
Abbildung 4-496: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	878
Abbildung 4-497: Kaplan-Meier Kurven für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	878
Abbildung 4-498: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dauer des Ansprechens</i> für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	881
Abbildung 4-499: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dauer des Ansprechens</i> für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	882
Abbildung 4-500: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dauer des Ansprechens</i> für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	882
Abbildung 4-501: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dauer des Ansprechens</i> für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	883
Abbildung 4-502: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dauer des Ansprechens</i> für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	883

Abbildung 4-503: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	885
Abbildung 4-504: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	886
Abbildung 4-505: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	886
Abbildung 4-506: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (<65 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	888
Abbildung 4-507: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (65 - 75 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	889
Abbildung 4-508: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (>75 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	889
Abbildung 4-509: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (<65 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	891
Abbildung 4-510: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (65 - 75 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	892
Abbildung 4-511: Kaplan-Meier Kurven für <i>EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (>75 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	892
Abbildung 4-512: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	894
Abbildung 4-513: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	895
Abbildung 4-514: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	895
Abbildung 4-515: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	897
Abbildung 4-516: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	898

Abbildung 4-517: Kaplan-Meier Kurven für <i>Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	898
Abbildung 4-518: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	900
Abbildung 4-519: Kaplan-Meier Kurven für <i>Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	901
Abbildung 4-520: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Erstmalige</i> <i>Verschlechterung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG- Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse...	903
Abbildung 4-521: Kaplan-Meier Kurven für <i>Dyspnoe - Erstmalige</i> <i>Verschlechterung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG- Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse...	904
Abbildung 4-522: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Dauerhafte</i> <i>Verbesserung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG- Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse...	906
Abbildung 4-523: Kaplan-Meier Kurven für <i>Insomnie - Dauerhafte</i> <i>Verbesserung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG- Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse...	907
Abbildung 4-524: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Bestätigte</i> <i>Verschlechterung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG- Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse...	909
Abbildung 4-525: Kaplan-Meier Kurven für <i>Diarrhoe - Bestätigte</i> <i>Verschlechterung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG- Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse...	910
Abbildung 4-526: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Erstmalige</i> <i>Verschlechterung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse ...	912
Abbildung 4-527: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Erstmalige</i> <i>Verschlechterung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse....	913
Abbildung 4-528: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Dauerhafte</i> <i>Verschlechterung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS- Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	915
Abbildung 4-529: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Dauerhafte</i> <i>Verschlechterung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS- Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	916
Abbildung 4-530: Kaplan-Meier Kurven für <i>Unruhe und Aufregung - Dauerhafte</i> <i>Verschlechterung \geq MCID</i> 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS- Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	916

Abbildung 4-531: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (<65 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	918
Abbildung 4-532: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (65 - 75 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	919
Abbildung 4-533: Kaplan-Meier Kurven für <i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (>75 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse.....	919
Abbildung 4-534: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	921
Abbildung 4-535: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	922
Abbildung 4-536: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	922
Abbildung 4-537: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	924
Abbildung 4-538: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	925
Abbildung 4-539: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	925
Abbildung 4-540: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse...	927
Abbildung 4-541: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse...	928
Abbildung 4-542: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse...	930
Abbildung 4-543: Kaplan-Meier Kurven für <i>Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse...	931
Abbildung 4-544: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	933

Abbildung 4-545: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	934
Abbildung 4-546: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	934
Abbildung 4-547: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	936
Abbildung 4-548: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	937
Abbildung 4-549: Kaplan-Meier Kurven für <i>Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	937
Abbildung 4-550: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	940
Abbildung 4-551: Kaplan-Meier Kurven für <i>Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	940
Abbildung 4-552: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	943
Abbildung 4-553: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	944
Abbildung 4-554: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Schwindelgefühl</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	946
Abbildung 4-555: Kaplan-Meier Kurven für <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Schwindelgefühl</i> für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	947
Abbildung 4-556: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	953
Abbildung 4-557: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien in der beschriebenen Indikation mit einer patientenindividuellen Therapie	955
Abbildung 4-558: Patientenfluss der Studie CARTITUDE-1 zum finalen Datenschnitt.....	1467
Abbildung 4-559: Patientenfluss der Studie CARTITUDE-2 Kohorte A	1521

Abbildung 4-560: Patientenfluss der Studie CARTIFAN-1 1541
Abbildung 4-561: Patientenfluss der Studie LocoMMotion 1550

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Events of Special Interest
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASBMT	American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATE	Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt)
ATT	Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten)
bzw.	beziehungsweise
CAR	Chimärer Antigen Rezeptor
CAR-T	Chimärer Antigen Rezeptor T-Zell
CBR	Clinical Benefit Rate
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
DBL	Data Base Look
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
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 Analogue Scale

ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FEV	Forced Expiratory Volume
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IMiD	Immunomodulatory Drug (Immunmodulierende Substanz)
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
IRC	Independent Review Committee
ISS	International Staging System
ITT	Intention To Treat
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LS-MW	Least-Square-Mittelwert
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
ml	Milliliter

MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MR	Minimal Response
MRD	Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung)
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.d.	nicht definiert
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial
NGS	Next Generation Sequencing
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PI	Proteasom-Inhibitor
PR	Partial Response (teilweises Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
sCR	Stringent Complete Response
SCT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
sIPW	stabilized Inverse Probability Weighting

SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Transthorakale Echokardiografie
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten)
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Very Good Partial Response (sehr gutes partielles Ansprechen)
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
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 4.3.2.2)
- 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

Ciltacabtagene Autoleucel (Ciltacel) ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Bei Ciltacel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt.

Während der medizinische Zusatznutzen für Ciltacel bereits belegt ist, quantifiziert Modul 4 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV das Ausmaß des Zusatznutzens. Hierzu werden vergleichende Analysen von Ciltacel gegenüber der durch den G-BA benannten Vergleichstherapie unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte dargestellt. Die durch den G-BA bestimmte Vergleichstherapie wurde folgendermaßen benannt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Melphalan, Carmustin, Vincristin und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie und Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Die im vorliegenden Dossier generierte Evidenz erlaubt sowohl eine datengestützte Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens als auch eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ciltacel im gegenständlichen Anwendungsgebiet.

4.1.2 Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) und dem Arzneimittelinformationssystem AMIce sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchsucht.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ciltacel im Sinne von § 35a SGB V wird auf Basis eines Vergleichs der Phase 1b/2-Zulassungsstudie 68284528MMY2001 (Ciltacel, National Clinical Trial (NCT)03548207, im Folgenden „CARTITUDE-1“) mit der

prospektiven, nicht-interventionellen Studie 68284528MMY4001 (patientenindividuelle Therapie, NCT04035226, im Folgenden „LocoMMotion“) bewertet. Bei beiden Studien handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label-Studien.

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 als geeignet betrachtet, in denen Ciltacel entsprechend der Fachinformation verabreicht wird. Da es sich bei der Vergleichstherapie um eine patientenindividuelle Therapie handelt, wird dahingehend keine Einschränkung vorgenommen. Geeignete Studien liefern Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt in der gegenständlichen Indikation.

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. Zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciltacel wurde nach der Intervention ohne Einschränkung auf einen Komparator gesucht. Da weder durch die bibliographische noch durch die Studienregisterrecherche eine RCT mit Ciltacel im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert wurde, wurde auch nach nicht randomisierten klinischen Studien inklusive einarmigen Studien gesucht.

Durch die bibliografische und die Studienregister-Recherche wurden die pivotale Studie CARTITUDE-1 sowie die prospektive, nicht-interventionelle Studie LocoMMotion identifiziert. Bei der Studie CARTITUDE-1 handelt es sich um eine einarmige Phase-1b/2-Zulassungsstudie für das zu bewertende Arzneimittel Ciltacel in der Indikation. In der Studie LocoMMotion werden Patienten beobachtet, die im Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie erhalten. Die für diese Nutzenbewertung relevante Population in beiden Studien umfasst Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Darüber hinaus wurde bei der Definition der Analyse-Population der Studie LocoMMotion berücksichtigt, dass die eingeschlossenen Patienten eine Behandlung erhalten haben, welche einer adäquaten Umsetzung der vom G-BA benannten Vergleichstherapie entspricht.

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

Zur Beantwortung der Fragestellung nach dem medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ciltacel wird eine vergleichende Analyse unter Verwendung der zulassungsbegründenden, einarmigen Phase 1b/2 Studie CARTITUDE-1 und der prospektiven, nicht-interventionellen, einarmigen Studie LocoMMotion emuliert. Dabei handelt es sich um nicht-randomisierte, vergleichende Evidenz welche an den im IQWiG Rapid Report *Konzepte zur Generierung*

versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V beschriebenen Anforderungen zu messen ist.

Empfohlen wird die theoretische Konzipierung einer RCT, die zur Untersuchung der zugrundeliegenden Fragestellung geeignet wäre (Emulation of Target Trial). Deren Eigenschaften sollen bei der Generierung des für den nicht-randomisierten Vergleich heranzuziehenden Datensatzes nachgebildet werden. (1) Zu berücksichtigende Komponenten bei der Nachbildung einer Zielstudie umfassen folgende Studiendesignaspekte:

- Einschlusskriterien
- Zu untersuchende Behandlungen
- Behandlungszuweisung
- Beobachtungsdauer
- Endpunkte
- Interessierender Vergleich
- Analyseplan

Im Hinblick auf jede dieser Komponenten wird für die vorliegende vergleichende Evidenz aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion evaluiert, inwiefern eine RCT-ähnliche Situation emuliert werden kann.

Vergleichende Analysen, die auf nicht-randomisierten Daten basieren, sollen auf sogenannte Confounder untersucht werden (1). Als Confounder werden Störgrößen bezeichnet, welche die Zielgröße unabhängig beeinflussen und gleichzeitig mit der Exposition (im Folgenden „Behandlung“) assoziiert sind, wobei sie keine Konsequenz der Behandlung darstellen (2). Confounding kann zu einer verzerrten Schätzung führen, da der Effekt der Störgröße auf die Zielgröße den interessierenden Zusammenhang zwischen Behandlung und Zielgröße überlagert („konfundiert“ von lat. *confundere*: vermengen, verwechseln) (3). Eine relevante Verzerrung der Analyseergebnisse wird induziert, wenn die zu vergleichenden Behandlungsgruppen sich im Hinblick auf die Ausprägung relevanter Confounder unterscheiden. Wenn die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nicht durch Randomisierung gewährleistet ist, ist es notwendig, relevante Confounder zu identifizieren.

Die Identifikation von Confoundern erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst wurden im Anwendungsgebiet Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben, den patientenberichteten Gesundheitszustand bzw. die patientenberichtete Symptomatik, die Verträglichkeit und die Behandlung mittels einer systematischen Literaturrecherche identifiziert. In einem weiteren Schritt wurden medizinische Experten im Rahmen halbstrukturierter Interviews konsultiert. Schließlich erfolgte die Synthese der Ergebnisse der Literaturrecherche und der Experteninterviews. Die folgenden Schritte orientieren sich an dem Vorgehen gemäß Hernan et al. und Rothman et al. (4, 5). Ein Einflussfaktor stellt einen Confounder für die vergleichende

Analyse dar, wenn drei Kriterien erfüllt sind: Es muss eine Assoziation sowohl mit dem betrachteten Endpunkt als auch mit der Behandlung bestehen (a), der Einfluss muss als hinreichend stark und sicher eingestuft werden (b) und es müssen Zusammenhänge mit anderen Variablen und deren Ausprägung in der Analyse-Population beachtet werden (c). Die Identifizierung der Confounder wird gemäß der Kriterien a) bis c) anhand der Literaturrecherche und der Expertenkonsultation durchgeführt. Aus der Gesamtheit aller identifizierten Confounder werden die relevanten Confounder ausgewählt. Als relevant eingestuft werden Confounder, deren Einfluss von mindestens drei Experten als sicher bzw. sehr sicher und stark bzw. sehr stark eingestuft wurde. Insgesamt werden zwölf Confounder als relevant eingestuft und in das Adjustierungsset aufgenommen. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse werden darüber hinaus alle 21 identifizierten Confounder in das Adjustierungsset eingeschlossen. Einen Überblick über das Vorgehen zeigt Abbildung 4-1, im Folgenden werden die einzelnen Schritte detailliert beschrieben.

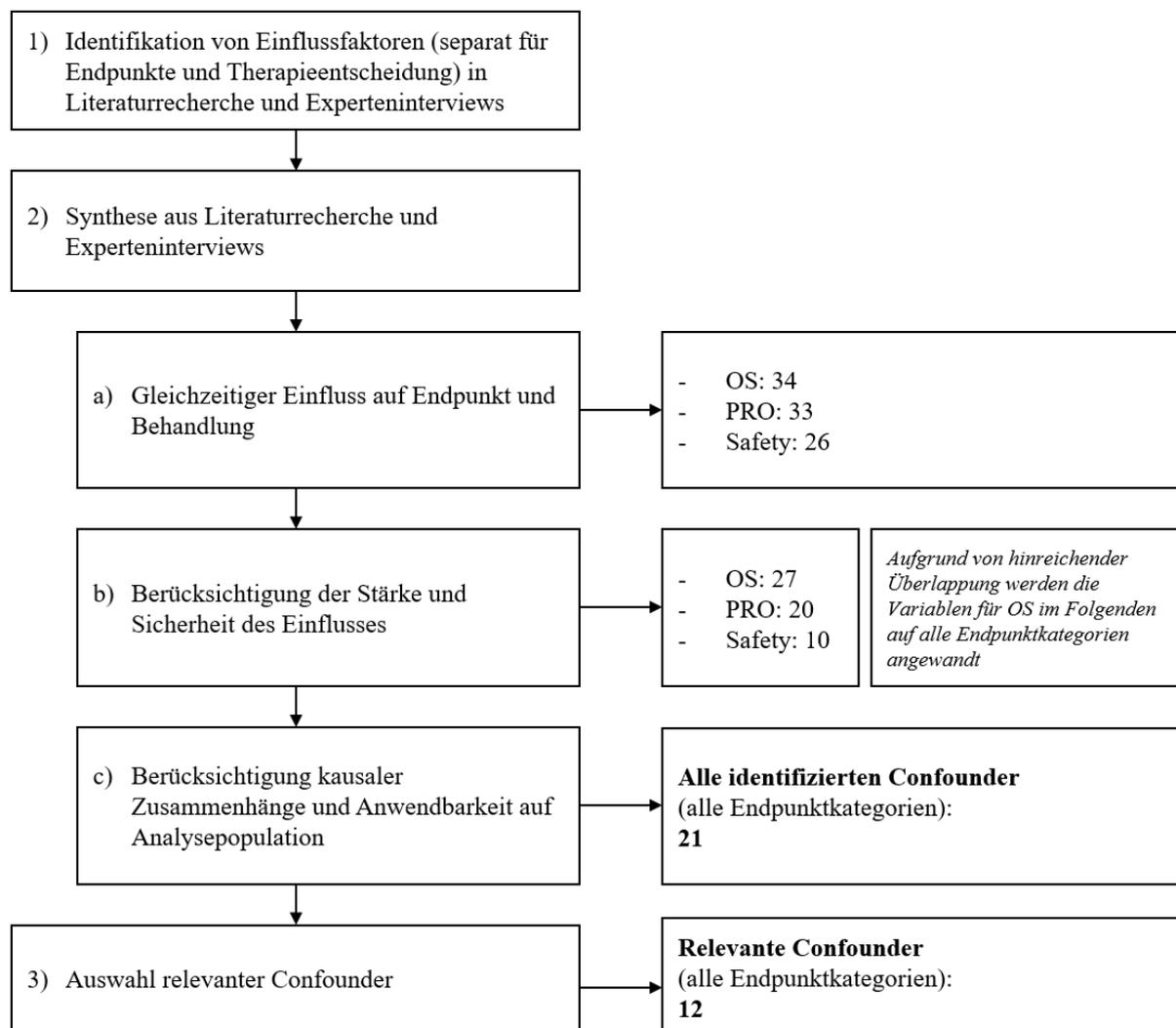


Abbildung 4-1: Darstellung des Prozesses zur Identifizierung relevanter Confounder

Zur Adjustierung für Confounding wird eine Propensity Score-basierte Gewichtung angewendet. Propensity Scores beschreiben die Wahrscheinlichkeit jedes Studienteilnehmers, in Abhängigkeit der Ausprägung potenzieller Störgrößen dem Interventionsarm (anstatt dem Kontrollarm) zugeordnet zu werden. Patienten des Kontrollarms (LocoMMotion) werden basierend auf ihren Propensity-Scores gewichtet, um Strukturgleichheit mit dem Interventionsarm (CARTITUDE-1) herzustellen (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten, ATT-Ansatz). Im Sinne der Target-Trial-Emulation wird mit dem ATT-Ansatz eine Analyse-Population generiert, welche innerhalb einer theoretisch konzipierten RCT, die zur Untersuchung der zugrundeliegenden Fragestellung geeignet ist, eingeschlossen worden wäre.

Um die Robustheit der vergleichenden Analyse gegenüber alternativen Adjustierungsmethoden und dem erweiterten Adjustierungssatz zu prüfen, werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zudem werden die Ergebnisse der nicht-adjustierten (naiven) vergleichenden Analyse betrachtet. Konsistente Ergebnisse tragen dabei zur Erhöhung der Aussagekraft der Nachweise bei.

Die Aussagekraft der emulierten Zielstudie aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion wird gemäß den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet:

- Auf Studienebene (Zeitliche Parallelität der Gruppen, Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige Verzerrungsaspekte)
- Auf Endpunktebene (Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des Intention To Treat (ITT)-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige 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.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion, aus denen die vergleichende Analyse generiert wird, werden anhand der Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)- und Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statements beschrieben. Für die vergleichende Analyse werden Ergebnisse zu allen patientenrelevanten und weiteren klinisch relevanten Endpunkten der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ciltacel ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ciltacel im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie ergibt sich im gegenständlichen Anwendungsgebiet aus den Ergebnissen der emulierten Zielstudie aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion. 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 bestätigten Verschlechterung* zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ciltacel herangezogen. Für die vergleichenden Analysen wird der finale Datenschnitt der Studie CARTITUDE-1 und die vierte Interimsanalyse der Studie LocoMMotion herangezogen.

4.1.5.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung des Multiplen Myeloms.

In der naiven vergleichenden Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,30 [0,20; 0,46]; p=0,0001). Die Ausprägung des vorliegenden Effektes wird durch die Größe des Effektschätzers sowie Präzision des zugehörigen Konfidenzintervalls deutlich und erlaubt eine belastbare Quantifizierung des Therapieeffektes von Ciltacel in der gegebenen Zielpopulation. Mithilfe der adjustierten vergleichenden Analyse (Propensity Score-basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz) kann darüber hinaus etwaige Verzerrung minimiert und die Quantifizierbarkeit des Therapieeffektes von Ciltacel unterstrichen werden. In der adjustierten Analyse ist das Risiko zu versterben unter Behandlung mit Ciltacel um 75% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,25 [0,16; 0,38]; p<0,0001). Die mediane Überlebenszeit ist unter Behandlung mit Ciltacel nach 28,55 Monaten Nachbeobachtungszeit nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mindestens verdreifacht (NE vs. 8,87 Monate). Die Verkürzung des medianen Überlebens in der Studie LocoMMotion nach Adjustierung mittels Propensity Score-basierter Gewichtung gemäß ATT-Ansatz weist darauf hin, dass die zugrundeliegende Biologie des Myeloms die wichtigste Determinante der Erkrankung darstellt. Durch die Angleichung des Patientenkollektivs auf das besonders behandlungsbedürftige Kollektiv der Studie CARTITUDE-1 fällt in der vergleichenden Analyse der Fokus insbesondere auf stark vorbehandelte und refraktäre

Patienten, die eine aggressive Erkrankung aufweisen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen dabei auf, dass die in der LocoMMotion angewandten, verfügbaren Standardtherapien für dieses Patientenkollektiv keine zufriedenstellende Wirksamkeit aufweisen können. Wie sich aus der Analyse zeigt, sind relativ zur Erkrankungsschwere andere Faktoren wie das Alter oder der ECOG Performance Status der Patienten bei der Frage der Wirksamkeit von nachgelagerter Bedeutung. Die Ergebnisse der durchgeführten umfassenden Sensitivitätsanalysen sind in Ausprägung und Präzision des Effektes durchweg konsistent und unterstützen damit die Belastbarkeit der vorliegenden Evidenz zum Gesamtüberleben. Tabelle 4-1 zeigt eine Übersicht der Effektschätzer aller durchgeführten Analysen für das Gesamtüberleben.

Tabelle 4-1: Effektschätzer der durchgeführten Analysen für das Gesamtüberleben

Analysemethode	HR [95%-KI]; p-Wert
Naive Analyse	0,30 [0,20; 0,46] p<0,0001
Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz	0,24 [0,16; 0,38] p<0,0001
Sensitivitätsanalysen	
Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz (alternatives Adjustierungsset)	0,22 [0,14; 0,34] p<0,0001
Multivariable Regression	0,29 [0,17; 0,49] p<0,0001
Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATE-Ansatz mit Trunkierung	0,28 [0,18; 0,43] p<0,0001
Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATE-Ansatz mit Trimmung	0,27 [0,16; 0,46] p<0,0001
Propensity Score basiertes Matching	0,27 [0,15; 0,51] <0,0001
Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt); ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)	

Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Mortalität

Eine Überlebenszeitverlängerung des hier beobachteten Ausmaßes ist im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang unerreicht. Die Ausprägung des vorliegenden Effektes wird im

naiven Vergleich durch die Größe des Effektschätzers sowie Präzision des zugehörigen Konfidenzintervalls deutlich und erlaubt eine belastbare Quantifizierung des Therapieeffektes. Es zeigt sich zudem eine sehr hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen der naiven vergleichenden Analyse sowie verschiedenen adjustierten Analysen, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt, und die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens unterstreicht. Angesichts der weit fortgeschrittenen und stark vorbehandelten Erkrankung der Patienten im Anwendungsgebiet, stellt der Effekt von Ciltacel auf das Gesamtüberleben eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer dar. Insgesamt liegt somit eine nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ergibt sich für die Nutzenkategorie Mortalität ein **erheblicher Zusatznutzen**.

4.1.5.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität werden aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls*, EQ-5D VAS und den (*Items der*) *Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20* abgeleitet. Zudem wird der klinisch relevante Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* dargestellt.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, oftmals aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Häufig ist das progrediente Voranschreiten der Erkrankung durch das Auftreten charakteristischer, schwerwiegender Symptome geprägt. In der Behandlung des Multiplen Myeloms werden Patienten daher eng überwacht. Sofern sich in der patientenindividuellen Betrachtung ein Hinweis für eine bevorstehende Manifestation von bedrohlichen Symptomen ergibt, erfolgt in aller Regel eine unmittelbare Intervention, indem eine neue Myelomtherapie eingeleitet wird, um bereits das erstmalige Auftreten schwerwiegender Symptome zu verhindern. Der Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit der Zunahme der Morbidität und bevorstehenden teils lebensbedrohlichen Komplikationen, welche das Unterlassen dieser Intervention zur Folge hätte. Im Kontext einer CAR-T-Zelltherapie ist besonders hervorzuheben, dass die Einleitung einer nachfolgenden Myelomtherapie außerdem das Ende eines therapiefreien Intervalls bedeutet. Während einer andauernden Phase der Krankheitsstabilität nach einer CAR-T-Zelltherapie sind Patienten weder dem fortgesetzten Risiko von kumulativen Toxizitäten noch etwaigen emotionalen, physischen oder logistischen Belastungen einer Dauertherapie ausgesetzt. Andauernde Therapiefreiheit nach einer CAR-T-Zelltherapie ist somit ein angestrebtes Ziel von herausragender Bedeutung und eigenständiger Patientenrelevanz.

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Das Risiko, unter Behandlung mit Ciltacel eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen zu müssen, ist

basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) unter Behandlung mit Ciltacel 85% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR= 0,15 [0,10; 0,22]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls ist unter Behandlung mit Ciltacel nach 28,55 Monaten Nachbeobachtungszeit nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mindestens versechsfacht (NE vs. 4,37 Monate). Die Ergebnisse der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse sind konsistent.

EQ-5D VAS

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

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung. Das Risiko, nach Behandlung mit Ciltacel eine bestätigte Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erfahren, ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 69% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,31 [0,16; 0,57]; $p = 0,0002$). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist nach Behandlung mit Ciltacel nach 22,08 Monaten Nachbeobachtungszeit nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mehr als verdoppelt (NE vs. 8,48 Monate). Die Ergebnisse der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse sind konsistent.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

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

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung der Schmerzsymptomatik. Das Risiko, nach Behandlung mit Ciltacel eine bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Schmerz* zu erfahren, ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 63% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,37 [0,22; 0,60]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist nach Behandlung mit Ciltacel nach 22,08 Monaten Nachbeobachtungszeit nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mehr als verdoppelt (NE vs. 8,48 Monate). Die Ergebnisse der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse sind konsistent.

Zusätzlich zeigt sich in der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung der Obstipationssymptomatik. Das Risiko, nach Behandlung mit Ciltacel eine bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Obstipation* zu erfahren, ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 49% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,51 [0,26; 0,99]; p=0,0480). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die Ergebnisse bestätigen sich in der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse nicht.

EORTC QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen

Das Item *Unruhe und Aufregung* einer Symptomskala des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-MY20 ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf myelomassoziierte Symptomatik zu detektieren.

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung.

Progressionsfreies Überleben

Die Bedeutung des progressionsfreien Überlebens als klinisch relevanter Endpunkt zeigt sich in der herausgehobenen Rolle als primärer Endpunkt in pivotalen klinischen Studien in der Onkologie. Die Progressionsfreiheit stellt ein relevantes klinisches Therapieziel dar. Insbesondere mehrfach vorbehandelte Patienten, sollen möglichst lange in stabiler Remission gehalten werden, um eine positive Prognose im Hinblick auf den Gesundheitszustand und das Gesamtüberleben aufrechtzuerhalten. 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.

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Das Risiko einer Progression ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 83% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR= 0,17 [0,12; 0,24]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur Progression kann nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie mehr als versechsfacht werden (27,43 Monate vs. 3,88 Monate). Die Ergebnisse der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse sind konsistent.

Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Morbidität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität eine Überlegenheit von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Die Einleitung einer nachfolgenden Therapie kann nach Behandlung mit Ciltacel signifikant verzögert werden. Dies bildet ein therapiefreies Intervall bei gleichzeitiger Krankheitsstabilität ab, ein Therapieziel, welches unter Behandlung mit bislang verfügbaren Therapieoptionen nicht erreicht werden konnte. Schwerwiegende, bedrohliche Symptome, welche die Einleitung einer nachfolgenden Therapie notwendig machen, werden verzögert bzw. verhindert. Unterstützend zeigt sich im Hinblick auf sämtliche Ansprechparameter die signifikante Überlegenheit von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Zusätzlich wird eine bestätigte Verschlechterung im Hinblick auf den patientenberichteten Gesundheitszustand und patientenberichtete Symptomatik signifikant verzögert. Für die patientenberichteten Endpunkte liegt aufgrund der vorliegenden Verzerrung auf Endpunktebene eine mäßige Ergebnissicherheit vor. Aus den übrigen Endpunkten der Nutzenkategorie Morbidität lassen sich belastbare Aussagen ableiten. Es zeigt sich eine sehr hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen der naiven vergleichenden Analyse sowie verschiedenen adjustierten Analysen, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt, und eine Quantifizierung des Zusatznutzens erlaubt. Insgesamt ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet in der Nutzenkategorie Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

4.1.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden aus den patientenrelevanten Endpunkten des *EORTC QLQ-C30 Allgemeinen Gesundheitszustandes* und der (*Items der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20*) abgeleitet.

EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

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

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung der *Emotionalen Funktion*. Das Risiko, nach Behandlung mit Ciltacel eine bestätigte Verschlechterung auf der Skala *Emotionale Funktion* zu erfahren, ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 80% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,20 [0,10; 0,41]; $p<0,0001$). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist nach Behandlung mit

Ciltacel nach 22,08 Monaten Nachbeobachtungszeit nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie um mindestens 8 Monate verlängert (NE vs. 13,569 Monate). Die Ergebnisse der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse sind konsistent.

Zusätzlich zeigt sich in der naiven Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung der *Kognitiven Funktion*. Die Ergebnisse bestätigen sich nicht in der mittels ATT-Ansatz adjustierten Analyse.

EORTC QLQ-My20 – Items der Funktionsskalen

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

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung der *Gedanken an die Erkrankung*, der *Besorgnis über das Sterben* und der *Besorgnis über den Gesundheitszustand in der Zukunft*. Das Risiko, nach Behandlung mit Ciltacel eine bestätigte Verschlechterung hinsichtlich der benannten Items zu erfahren, ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 88%, 92% und 77% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,12 [0,05; 0,28]; p<0,0001, HR=0,08 [0,03; 0,21]; p<0,0001 und HR=0,23 [0,11; 0,48]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist nach Behandlung mit Ciltacel nach 22,08 Monaten Nachbeobachtungszeit jeweils nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mindestens verdoppelt (NE vs. 13,569 Monate bzw. 8,476 Monate). Die Ergebnisse der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse sind konsistent.

Fazit der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass die bestätigte Verschlechterung im Hinblick auf das Funktionsniveau, den Gesundheitszustand und weitere relevante, myelomassoziierte Funktionen, welche die Lebensqualität beeinträchtigen, nach Behandlung mit Ciltacel signifikant verzögert wird. Das Vorliegen der Unterschiede zugunsten von Ciltacel in dem gegebenen Ausmaß kann nicht allein durch Zufallseffekte erklärt werden und deutet auf einen Vorteil durch Ciltacel in der Nutzenkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin. Angesichts der mäßigen Ergebnissicherheit aufgrund der vorliegenden Verzerrung auf Endpunktebene kann jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Für

das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ergibt sich für die Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

4.1.5.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie in den Gesamtraten und zu den statistisch signifikanten unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT dargestellt. Weiterführend wird eine Darstellung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse vorgenommen.

Bei Betrachtung der Hazard Ratios der Auswertungen der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ist zu berücksichtigen, dass es sich bei Ciltacel um eine einmalige Infusion handelt. Bei den beobachteten unerwünschten Ereignissen handelt es sich zu weiten Teilen um spezifische Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien, welche mit dem Wirkmechanismus einhergehen und unmittelbar nach der Infusion erwartet werden. Das Risiko für weitere unerwünschte Ereignisse dieser Art ist nach einmaligem Überwinden deutlich reduziert. Die Vergleichstherapie umfasst verschiedene patientenindividuelle Therapien, welche über einen längeren Zeitraum, in der Regel bis zur Krankheitsprogression, verabreicht werden, sodass unerwünschte Ereignisse zwar gehäuft zu Behandlungsbeginn beobachtet werden, jedoch über den gesamten Behandlungsverlauf auftreten können. Für eine angemessene Interpretation der Ergebnisse zur Verträglichkeit ist es notwendig, auch die Dauer der unerwünschten Ereignisse zu berücksichtigen.

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von jeglichen UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden UE nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Eine detaillierte Charakterisierung der subsummierten Ereignisse folgt auf Ebene der SOC und PT.

Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* der Kategorie *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Hierunter fallen die PT *Anämie*, *Neutropenie*, *Thrombozytopenie*, *Leukopenie*, *Lymphopenie* und *Febrilen Neutropenie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt.

Anämien sind als unerwünschte Ereignisse charakteristisch bei hämatologischen Erkrankungen und führen bei betroffenen Patienten zu Müdigkeit. Sie können länger anhalten, sind jedoch in der Regel gut behandelbar und verlaufen zumeist unproblematisch. Das Auftreten weiterer Zytopenien (Neutropenien, 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. Insbesondere da es sich um bekannte und erwartete unerwünschte Ereignisse handelt, liegt bei behandelnden Ärzten entsprechende Erfahrung vor. Febrile Neutropenien gehen mit einer erhöhten Körpertemperatur einher und können mit einem schwereren Verlauf verbunden sein. Die nach Behandlung mit Ciltacel aufgetretenen febrilen Neutropenien des Schweregrads ≥ 3 waren von kurzer Dauer (im Median 5,5 Tage). Kein Patient verstarb infolge einer febrilen Neutropenie.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Infektionen und parasitären Erkrankungen* der Kategorien *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Hierunter fällt die PT *Pneumonie*, für die sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt.

Die erhöhte Infektionsneigung ergibt sich aus dem vermehrten Auftreten von Zytopenien. Infektionen stellen unabhängig von der Therapieform die häufigste Komplikation im Multiplen Myelom dar (7). Da Infektionen somit bekannte und erwartete unerwünschte Ereignisse darstellen, sind Richtlinien für die Prophylaxe vorhanden. Die nach Behandlung mit Ciltacel aufgetretenen Infektionen dauerten im Median 7 Tage an. Drei Patienten verstarben infolge einer Infektion.

SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Stoffwechsel und Ernährungsstörungen* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Hierunter fallen die PT *Hypophosphatämie* und *Hyponatriämie*, für die sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt.

Sowohl Hypophosphatämien als auch Hyponatriämien sind als unerwünschte Ereignisse typisch bei CAR-T-Zelltherapien. Je nach Schweregrad kann eine ausbleibende Behandlung problematische Folgen für den Patienten haben, die UE sind jedoch durch die Verabreichung

von Natrium- oder Kaliumphosphat bzw. Kochsalzlösung gut behandelbar. Die nach Behandlung mit Ciltacel aufgetretenen Hypophosphatämien bzw. Hyponatriämien dauerten im Median 2 bzw. 4 Tage an und verliefen in keinem Fall tödlich.

SOC Untersuchungen

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Untersuchungen* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Hierunter fallen die PT *Aspartataminotransferase erhöht* und *Gamma-Glutamyltransferase erhöht*, für die sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt.

Erhöhte Werte der Aspartat-Aminotransferase und Gamma-Glutamyltransferase werden häufig unter CAR-T-Zelltherapien beobachtet und stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Zytokin-Freisetzungssyndromen, welche charakteristisch für den zugrundeliegenden Wirkmechanismus sind. Die beobachteten erhöhten Werte nach Behandlung mit Ciltacel zogen bei keinem Patienten fatale Komplikationen nach sich.

SOC Gefäßerkrankungen

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Gefäßerkrankungen* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Hierunter fällt die PT *Hypertonie*, bei der sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt. Die in der Studie CARTITUDE-1 beobachteten Hypertonien treten zumeist unmittelbar nach der Infusion auf. Die nach Behandlung mit Ciltacel aufgetretene Hypertonien zogen bei keinem Patienten fatale Komplikationen nach sich.

SOC Erkrankungen des Nervensystems

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Nervensystems* der Kategorien *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende UE* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Ein bekanntes unerwünschtes Ereignis, welches als Erkrankung des Nervensystems klassifiziert wird und häufig unter CAR-T-Zelltherapien auftritt, stellt das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (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 parkinsonähnliche Symptome dar. Die nach Behandlung mit Ciltacel aufgetretenen neurologischen Nebenwirkungen waren in der Regel von kurzer Dauer (Median 2 Tage). In einem Fall verlief eine Neurotoxizität tödlich. Seit der Durchführung der pivotalen Studie CARTITUDE-1 hat sich der Umgang mit neurologischen Nebenwirkungen in der Versorgung deutlich weiterentwickelt (8). 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. Bei ersten Anzeichen soll eine Hospitalisierung des Patienten erfolgen, um auf einen etwaigen schweren Verlauf unmittelbar reagieren zu können (9, 10).

SOC Erkrankungen des Immunsystems

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Immunsystems* der Kategorie *Schwerwiegende UE* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Hierunter fällt die PT *Zytokin-Freisetzungssyndrom*, bei der sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwerwiegende UE* zeigt.

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. In schweren Fällen können Komplikationen wie kardiale Dysfunktion, neurologische Toxizität und hämophagozytische Lymphohistiozytose auftreten. Die behandelnden Ärzte wie auch Patienten 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 Patienten erfolgen, um auf einen etwaigen schweren Verlauf unmittelbar reagieren zu können. Die durch Zytokin-Freisetzungssyndrome bedingte (verlängerte) Hospitalisierung der Patienten hat deren Klassifizierung als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zur Folge. Der ausgeprägte Effekt zuungunsten von Ciltacel im Hinblick auf das Zytokin-Freisetzungssyndrom spiegelt sich in einer Betrachtung nach Schweregrad nicht wider, da lediglich 5 Patienten unter Ciltacel ein Zytokin-Freisetzungssyndrom Grad ≥ 3 aufwiesen. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom tritt zeitnah zur Infusion von Ciltacel auf, im Median nach 7 Tagen (Bereich 1-12 Tage) (9). Die nach Behandlung mit Ciltacel beobachteten schwerwiegenden Ereignisse dauerten im Median 3 Tage an. Ein Patient verstarb infolge des

Zytokin-Freisetzungssyndroms. In diesem Fall handelte es sich um einen Patienten mit einer hohen Tumorlast und zahlreichen Komorbiditäten (11).

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Ermüdung* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Die Ermüdung steht im direkten Zusammenhang mit dem Auftreten von Anämien, welche ein bekanntes und häufiges unerwünschtes Ereignis bei hämatologischen Erkrankungen im Allgemeinen darstellt, gut behandelbar ist und keine weiteren Komplikationen nach sich zieht.

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

In der adjustierten vergleichenden Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes Auftreten von *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Bei den subsummierten Ereignissen kann es sich um charakteristische Symptome einer reversible Infusionsreaktion handeln, die bei CAR-T-Zelltherapien zuweilen beobachtet werden.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Neurotoxizität
- Tumorlysesyndrom
- Sekundärmalignome

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Zytokin-Freisetzungssyndromen* und *Neurotoxizitäten* der Kategorie *Schwerwiegende UE* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Diese Beobachtung ist konsistent mit den Ergebnissen in den *SOC Erkrankungen des Immunsystems* (PT *Zytokin-Freisetzungssyndrom*) und *Erkrankungen des Nervensystems*. Es zeigt sich kein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Tumorlysesyndromen* oder *Sekundärmalignomen* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Fazit der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Sowohl bei der Betrachtung der Gesamtraten der Verträglichkeit als auch auf Ebene der SOC und PT und den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Die charakteristischen unerwünschten Ereignisse nach Behandlung mit Ciltacel sind in der Regel nur von kurzer Dauer und ziehen zumeist keine langfristigen Komplikationen nach sich. Bei den beobachteten unerwünschten Ereignissen handelt sich um spezifische Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien, welche mit dem Wirkmechanismus einhergehen und unmittelbar nach der Infusion erwartet werden. Somit verringert sich das Risiko für unerwünschte Ereignisse nach einmaligem Überwinden in den ersten Tagen und Wochen nach der Infusion deutlich. 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. Die unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen nur von kurzer Dauer und im Verlauf nicht derart, dass sie zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen.

4.1.5.5 Subgruppenanalysen

Statistisch signifikante Interaktionen treten bei allen Endpunkten vereinzelt auf. Es ist kein eindeutiges Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum ISS-Stadium zeigen sowohl beim Gesamtüberleben als auch bei der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls Unterschiede zwischen den ISS-Stadien I und II und dem ISS-Stadium III. Die gegebene Datengrundlage lässt unter Berücksichtigung geringer Patientenzahlen keine abschließende Aussage zum ISS-Stadium III zu. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten“ kann eine statistisch signifikante Überlebenszeitverlängerung in bislang unerreichtem Ausmaß erzielt werden. Außerdem ergibt sich ein therapierelevanter Nutzen durch das Erreichen eines therapiefreien Intervalls bei gleichzeitiger Krankheitsstabilität und die Verhinderung bzw. Verzögerung schwerer bzw. schwerwiegender Symptome. Die sehr hohe Konsistenz zwischen den Effektschätzern und deren Effektstärke und Präzision in der naiven vergleichenden Analyse sowie in den verschiedenen adjustierten Analysen bestätigen die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen und erlauben eine Quantifizierung des Zusatznutzens. Die unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen nur von kurzer Dauer, lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren und können daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen.

Die Verlängerung der Überlebenszeit ist in der Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms als wichtigstes Therapieziel anzusehen. Insbesondere in hinteren Therapielinien beim Vorliegen einer mehrfach 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 ein **erheblicher Zusatznutzen** für Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Die nachfolgende Tabelle 4-2 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit, unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der emulierten Zielstudie aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion, zusammen. Eine Darstellung der Effektschätzer inklusive 95%-KI und p-Wert erfolgt für signifikante patientenrelevante und ergänzend dargestellte Endpunkte.

Tabelle 4-2: Gesamtschau der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der emulierten Zielstudie CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	
Gesamtbewertung erheblicher Zusatznutzen	
Mortalität erheblicher Zusatznutzen	
Gesamtüberleben	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 14,19 Monate HR= 0,30 [0,20; 0,46]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,87 Monate HR= 0,24 [0,16; 0,38]; p<0,0001
Morbidität beträchtlicher Zusatznutzen	
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 5,35 Monate HR=0,24 [0,17; 0,34]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 4,37 Monate HR= 0,15 [0,10; 0,21]; p<0,0001
EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 23,42 Monate HR=0,43 [0,23; 0,82]; p=0,0097	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,48 Monate HR=0,30 [0,16; 0,57]; p=0,0002
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
<i>Schmerz</i>	

<i>Naive Analyse</i> NE vs. 10,15 Monate HR=0,47 [0,28; 0,77]; p=0,0029	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,48 Monate HR=0,37 [0,22; 0,60]; p<0,0001
Obstipation	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE HR=0,51 [0,26; 0,99]; p=0,0480
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> k. A. ^a
Progressionsfreies Überleben (klinisch relevant)	
<i>Naive Analyse</i> 27,43 vs. 4,60 Monate HR= 0,25 [0,17; 0,35]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 27,43 vs. 3,88 Monate HR= 0,17 [0,12; 0,24]; p<0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> k. A. ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
Kognitive Funktion	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 13,60 Monate HR=0,56 [0,33; 0,96]; p=0,0351	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> k. A. ^a
Emotionale Funktion	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 19,94 Monate HR=0,30 [0,14; 0,61]; p=0,0010	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 13,57 Monate HR=0,20 [0,10; 0,41]; p<0,0001
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
Gedanken an die Erkrankung	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=0,18 [0,08; 0,43]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 13,57 Monate HR=0,12 [0,05; 0,28]; p<0,0001
Besorgnis über das Sterben	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,48 Monate

HR=0,15 [0,06; 0,39]; p<0,0001	HR=0,08 [0,03; 0,20]; p<0,0001
Besorgnis über den Gesundheitszustand in der Zukunft	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=0,42 [0,20; 0,88]; p=0,0220	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,48 Monate HR=0,23 [0,11; 0,48]; p<0,0001
Verträglichkeit	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	
<i>Naive Analyse</i> 0,05 vs. 0,69 Monate HR=1,95 [1,51; 2,50]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 0,05 vs. 0,63 Monate HR=2,02 [1,56; 2,62]; p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	
<i>Naive Analyse</i> 1,51 vs. 3,61 Monate HR=2,77 [2,07; 3,70]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,51 vs. 6,44 Monate HR=4,86 [3,51; 6,74]; p<0,0001
Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> 2,37 vs. NE Monate HR=1,84 [1,31; 2,57]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 2,37 vs. NE Monate HR=1,76 [1,25; 2,73] p=0,0013
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	
<i>Naive Analyse</i> 1,31 vs. 15,70 Monate HR=5,25 [3,75; 7,35]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,31 vs. 8,31 Monate HR=9,82 [6,61; 14,61]; p<0,0001
PT Neutropenie	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	
<i>Naive Analyse</i> 1,58 vs. NE Monate HR=15,60 [9,69; 25,13]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,58 vs. NE Monate HR=22,23 [13,17; 37,51]; p<0,0001
PT Anämie	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	
<i>Naive Analyse</i> 1,77 vs. NE Monate HR=8,86 [5,37; 14,62]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,77 vs. NE Monate HR=20,16 [10,04; 40,45]; p<0,0001

<i>PT Thrombozytopenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 2,23 vs. NE Monate HR=4,38 [2,84; 6,78]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 2,23 vs. 8,31 Monate HR=7,37 [4,36; 12,46]; p<0,0001
<i>PT Leukopenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 1,91 vs. NE Monate HR=16,83 [7,92; 35,76]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,91 vs. NE Monate HR=27,00 [10,55; 69,08]; p<0,0001
<i>PT Lymphopenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 2,04 vs. NE Monate HR=11,42 [5,85; 22,28]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 2,04 vs. NE Monate HR=16,68 [7,58; 36,71]; p<0,0001
<i>PT Febrile Neutropenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=18,46 [3,47; 98,15]; p=0,0006	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate 17,31 [3,53; 84,84]; p=0,0004
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=1,87 [1,06; 3,30]; p=0,0309	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,18 Monate HR=2,76 [1,46; 5,21]; p=0,0018
<i>PT Pneumonie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=11,59 [1,64; 82,24]; p=0,0142
<i>SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=8,09 [3,13; 20,90]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=14,86 [4,25; 51,93]; p<0,0001
<i>PT Hypophosphatämie</i>	

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate 9 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate 9 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar
PT Hyponatriämie	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=9,29 [1,14; 75,56]; p=0,0371	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=6,13 [1,04; 36,25]; p=0,0454
SOC Untersuchungen	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=5,47 [2,17; 13,76]; p=0,0003	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=16,45 [3,59; 75,44]; p=0,0003
PT Aspartataminotransferase erhöht	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=19,09 [2,19; 166,59]; p=0,0076	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> k. A. ^a
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=6,84 [1,33; 35,24]; p=0,0215	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=16,87 [1,21; 234,90] p=0,0355
SOC Gefäßerkrankungen	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=4,19 [1,36; 12,86]; p=0,0124	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=14,02 [2,15; 91,53]; p=0,0058
PT Hypertonie	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=9,55 [1,41; 64,70]; p=0,0208
SOC Erkrankungen des Nervensystems	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	

<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=5,25 [1,47; 18,73]; p=0,0107	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=6,33 [1,58; 25,39]; p=0,0092
Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=6,26 [1,83; 21,45]; p=0,0035	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=12,87 [2,27; 73,11]; p=0,0039
SOC Erkrankungen des Immunsystems	
Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=14,00 [3,28; 59,80]; p=0,0004	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=15,35 [3,42; 68,98]; p=0,0004
PT Zytokin-Freisetzungssyndrom	
Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate 21 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate 21 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar
PT Ermüdung	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=11,73 [1,49; 92,75]; p=0,0196	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=31,66 [1,51; 870,44]; p=0,0410
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=7,98 [1,60; 39,86]; p=0,0114
UE von besonderem Interesse (AESI)	
Zytokin-Freisetzungssyndrom	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate 5 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar	<i>Adjustierte Analyse (ATT)</i> NE vs. NE Monate 5 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar
Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate 21 versus 0 Ereignisse	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate 21 versus 0 Ereignisse

HR=nicht berechenbar	HR=nicht berechenbar
Neurotoxizität	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> 8,31 vs. NE Monate HR= 6,71 [2,11; 21,36]; p=0,0013	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 8,31 vs. NE Monate HR=4,32 [1,63; 11,46]; p=0,0033
Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR= 29,59 [3,98; 220,08]; p=0,0009	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=6,94 [2,43; 19,80]; p=0,0003
a: Es liegen keine signifikanten Ergebnisse aus der zeitadjustierten Analyse vor. Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale, EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30/Myeloma Module 20, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NA: Nicht verfügbar, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class, UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6, 12, 13)	

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Modul 4A des vorliegenden Dossiers beantwortet gemäß § 35a SGB V die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel (im Folgenden Ciltacel) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Bei Ciltacel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug).

Patientenpopulation

Das Anwendungsgebiet von Ciltacel ist die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Intervention

Die in diesem Dossier zu bewertende Intervention ist die chimäre Antigen Rezeptor T-Zell (CAR-T) Therapie Ciltacel, die sich gegen B-Zell-Reifungsantigen exprimierende Zellen richtet.

Vergleichstherapie

Ciltacel ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Bei Ciltacel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt (14).

Die Janssen-Cilag GmbH nahm am 13.12.2018, am 07.06.2019 sowie am 11.06.2021 für den Wirkstoff Ciltacel in der Indikation erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom nach § 8 AM-NutzenV drei Beratungsgespräche beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummern 2019-B-220, 2019-B-081, 2021-B-098) (15-17). Der G-BA führte dort jeweils für das benannte Anwendungsgebiet die Vergleichstherapie auf.

Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, wurde folgende Vergleichstherapie benannt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, pegyliertem, liposomalen Doxorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Melphalan, Carmustin, Vincristin und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Während der medizinische Zusatznutzen für Ciltacel bereits belegt ist, ist unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren (18). Dazu zieht die Janssen-Cilag GmbH die im Rahmen des Beratungsgesprächs benannte Vergleichstherapie als Komparator für die im vorliegenden Dossier dargestellten vergleichenden Analysen heran. Die vorliegenden vergleichenden Analysen von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie ermöglichen darüber hinaus eine datengestützte Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen sowie eine Quantifizierung des Ausmaßes.

Endpunkte

Die datengestützte Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 Verfo des G-BA anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der patientenrelevanten Endpunkte (19). Die endpunktspezifische Beschreibung der unmittelbaren Patientenrelevanz befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz gemäß Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 Verfo des G-BA herangezogen (19). Vorrangig werden für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien (RCT) der Evidenzstufe 1b berücksichtigt. Sofern Evidenz dieser Güte nicht identifiziert wird, werden für den Nachweis eines Zusatznutzens Studienergebnisse herangezogen, die sich für nicht-randomisierte bzw. indirekte Vergleich eignen. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wird anhand des Verzerrungspotentials bewertet, siehe Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten (siehe Anhang 4-F).

Die Zulassung von Ciltacel erfolgte basierend auf der einarmigen, kombinierten Phase 1b/2-Studie 68284528MMY2001 (CARTITUDE-1). Vergleichende Evidenz im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet wird über einen präspezifizierten indirekten Vergleich basierend auf patientenindividuellen Daten der Zulassungsstudie sowie der prospektiven, nicht-interventionellen Studie 68284528MMY4001 (LocoMMotion) generiert. Die vergleichenden Analysen aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion werden herangezogen, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ciltacel datengestützt darzulegen und Ausmaß und Ergebnissicherheit abzuleiten.

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 in diesem Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Intervention

Die Intervention ist gemäß Zulassung von Ciltacel die einmalige Infusion von $0,75 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht mit einer maximalen absoluten Dosierung von $1,0 \times 10^8$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, was der gewicht-adjustierten Dosierung für ein Körpergewicht von 100 kg entspricht. Ciltacel wird aus mononuklearen peripheren Blutzellen der Patienten 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 und Fludarabin 30 mg/m^2 intravenös, täglich über 3 Tage.

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

Vergleichstherapie

Da es sich bei Ciltacel um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, erfolgt keine eigenständige Festlegung der Vergleichstherapie.

Für vergleichende Analysen im vorliegenden Dossier zieht die Janssen-Cilag GmbH in Übereinstimmung mit der im Rahmen eines Beratungsgesprächs vom G-BA benannten Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie als Komparator heran (16). Dies ermöglicht eine datengestützte Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen sowie eine Quantifizierung von Ausmaß und Ergebnissicherheit.

Endpunkte

Zur datengestützten Bewertung des Zusatznutzen werden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion

zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2

Studientyp

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 (19). Zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciltacel wurde nach der Intervention ohne Einschränkung auf einen Komparator gesucht. Da weder durch die bibliografische noch durch die Studienregisterrecherche eine RCT mit Ciltacel im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert wurde, wurde auch nach nicht randomisierten klinischen Studien inklusive einarmigen Studien gesucht.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien der CONSORT-, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Abstracts oder Poster sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Sprache

Es werden ausschließlich Studien in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen.

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

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine	E1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	A1	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation (10)

		Krankheitsprogression zeigten.				
2	Intervention	Ciltacel	E2	Intervention abweichend	A2	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation (10)
3	Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung				
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zur Bewertung von <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit 	E4	<ul style="list-style-type: none"> • Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte • Keine separate Auswertung für die relevante Population 	A4	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerFO des G-BA (19)
5	Studientyp	RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
		Randomisierte kontrollierte klinische Studien	E5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	A5	Gemäß 4. Kapitel, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerFO des G-BA ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib) (19)
		Nicht randomisierte, nicht-vergleichende, klinische Studien		Nicht klinische Studien, Case Reports		Falls keine RCT identifiziert werden, wird auf die nächstmögliche verfügbare Evidenz zurückgegriffen.
6	Publikationstyp ^a	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	E7	Review, Abstract, Poster	A7	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerFO G-BA (19)

7	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	A8	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
8	Sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	E9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	A9	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie

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

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung

Quellen: (10, 19)

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 werden systematische bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt. Diese erfolgen für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Für die Recherchen wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 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.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ciltacel

Es wird nach der Intervention Ciltacel und den entsprechenden Synonymen gesucht. Auf eine weitere Einschränkung durch Suchblöcke nach PICO-Schema wird verzichtet (Suchdatum: 24.11.2022).

Suche nach Studien mit patientenindividuellen Interventionen

Zur Prüfung der Möglichkeit eines historischen Vergleichs im beschriebenen Anwendungsgebiet wird eine Suche zur Identifizierung von Studien (sowohl randomisierter und nicht randomisierter klinischer Studien als auch weiterer Untersuchungen) durchgeführt, ohne auf eine Intervention einzuschränken. Die Suchstrategie ist gemäß dem PICO-Schema jeweils in Blöcken getrennt nach Anwendungsgebiet und Studientypen aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Spezifizierung des Anwendungsgebietes erfolgt über die Einschränkung auf vorbehandelte Patienten. Die Treffer werden nicht hinsichtlich des Studientyps eingeschränkt (Suchdatum: 16.11.2022). Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1 dargestellt. Die detaillierten Suchstrategien sind separat für die jeweilige Datenbank 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/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung öffentlich zugängliche Studienregister und Studienergebnisdatenbanken nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Studienregister

Die Suchstrategien für die Recherche in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) 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 und Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Studienergebnisdatenbanken

Ebenso werden das Arzneimittelinformationssystem (AMIS; <https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.htm>) und das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA, (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Gemäß Modulvorlage werden beide 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 Suchstrategien und Trefferzahlen ist nicht erforderlich.

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: 17.01.2023). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff- (Ciltacabtagene Autoleucel, Ciltacel oder Cilta-cel), der Markenname (Carvykti), die

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

Produktbezeichnung (JNJ-68284528 oder JNJ68284528) und die Studienbezeichnungen CARTITUDE, MMY2001 oder 68284528MMY2001 bzw. LocoMMotion, MMY4001 oder 68284528MMY4001 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 4-3) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand 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 eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des

vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien 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.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung fließen Aspekte des Studiendesigns, für nicht-randomisierte Vergleiche z.B. die zeitliche Parallelität der Gruppen und die Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. die adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ein. Des Weiteren wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wird die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung, ggf. auch von Interimsanalysen- und nachträglichen Änderungen, werden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung, zur Umsetzung des ITT-Prinzips, zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts und sonstige, 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.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und niedrig. Für nicht-randomisierte Vergleiche wird zwecks Beurteilung geprüft inwieweit die Anforderungen des IQWiG Rapid Reports zu *Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a SGB V* umgesetzt sind (1).

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.

Informationen zur eingeschlossenen einarmigen, kombinierten Phase 1b/2 Studie CARTITUDE-1 werden anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 in Anhang 4-E dargestellt. Informationen zur eingeschlossenen prospektiven, nicht-interventionellen Studie LocoMMotion werden anhand der Items 2 bis 22 des STROBE-Statements in Anhang 4-E dargestellt. Weitere Charakteristika der eingeschlossenen Studien sind dem Abschnitt 4.3.2.2.2 zu entnehmen. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien im Rahmen der TREND- und STROBE-Statements und in Abschnitt 4.3.2.2.2 werden die Protokolle, der Statistische Analyseplan sowie die Studienberichte herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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.

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion werden im vorliegenden Dossier die folgenden Patientencharakteristika berichtet:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung

Erkrankungsspezifische Charakteristika

- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)
- Internationales Staging System (International Staging System; ISS)-Stadium
- Myelom-Typ
- Zytogenetisches Risiko
- Anteil der Plasmazellen im Knochenmark
- Anzahl Knochenläsionen
- Extramedulläre Erkrankung
- Typ der messbaren Erkrankung
- Kreatinin Clearance
- Albumin
- Beta-2-Mikroglobulin
- Lactatdehydrogenase (LDH)

- Hämoglobin
- Thrombozyten
- Leukozyten
- Aspartat-Aminotransferase (AST)
- Alanin-Aminotransferase (ALT)
- Herzvorerkrankung
- Kalzium
- C-reaktives Protein (CRP)
- Zeit seit Diagnose

Therapiehistorie

- Anzahl vorheriger Therapielinien
- Vorherige autologe Stammzelltransplantation (ASZT)
- Vorherige allogene Stammzelltransplantation
- Zeit seit ASZT
- Durchschnittliche mediane Dauer der vorherigen Therapielinien
- Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie
- Refraktäritätstatus
- Refraktär gegenüber
 - Proteasom-Inhibitor (PI)
 - Immunmodulator (IMiD)
 - PI und IMiD
 - PI und IMiD und CD-38 Antikörper
 - min. zwei PI und min. zwei IMiD und CD-38-Antikörper
 - Bortezomib
 - Carfilzomib
 - Ixazomib
 - Pomalidomid
 - Thalidomid
 - Daratumumab
 - Isatuximab

- Elotuzumab
- Panobinostat

Die Darstellung der Patientencharakteristika im vorliegenden Dossier stützt sich auf interessierende Merkmale zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Patientengruppen bzw. relevante Subgruppenmerkmale zur Überprüfung möglicher Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) im Rahmen der vergleichenden Analysen aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion. Eine vollständige Darstellung aller in den Einzelstudien erhobenen Patientencharakteristika kann den jeweiligen Studienberichten entnommen werden (11, 20).

Für die im vorliegenden Dossier dargestellten vergleichenden Analysen ist Baseline gemäß Präspezifizierung im Statistischen Analyseplan in der Studie CARTITUDE-1 definiert als Zeitpunkt der Apherese und in der Studie LocoMMotion als Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Für die Darstellung der Patientencharakteristika zu Baseline wird jeweils die letzte verfügbare Erhebung, die vor Baseline erfolgte, herangezogen (21).

4.2.5.2.2 Eingeschlossene Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (18). 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 (22). Entscheidend zur Einordnung des Nutzens ist, welche indikationsspezifischen therapeutischen Ziele erreicht werden sollen.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse aller patientenrelevanten Zielgrößen der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt, welche in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden. Weitere klinisch relevante Endpunkte werden ergänzend dargestellt. Die nachstehende Tabelle 4-4 enthält eine Übersicht aller patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte, welche in den für das vorliegende Dossier eingeschlossenen Studien erhoben wurden. Im vorliegenden Dossier werden lediglich diejenigen patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte dargestellt, die sowohl in der Studie mit Ciltacel (CARTITUDE-1) als auch in der Studie mit der Vergleichstherapie (LocoMMotion) erhoben wurde, sodass eine vergleichende Analyse durchgeführt werden kann. Eine Beschreibung der eingeschlossenen Endpunkte hinsichtlich ihrer Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität findet sich im Nachgang.

Tabelle 4-4: Übersicht aller patientenrelevanter und klinisch relevanter Endpunkte in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Zielgröße	CARTITUDE-1	LocoMMotion
Mortalität		
Gesamtüberleben	X	X

Morbidität		
Progressionsfreies Überleben ^a	X ^b	X ^b
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls ^a	X ^c	X ^c
Ansprechen ^a		
- Ansprechrates	X	X
- Zeit bis zum ersten Ansprechen		
- Dauer des Ansprechens		
MRD-Negativitätsrate ^d	X	X ^e
EQ-5D VAS	X	X
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	X	X
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen	X	X
PGIS ^d	X	
PGIC ^d	X	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	X	X
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	X	X
Verträglichkeit		
Hauptkategorien		
- Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)	X	X
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Detailldarstellung nach SOC und PT	X	X
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	X	X
<p>a: Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.</p> <p>b: Es handelt sich um den primären Endpunkt der Studie.</p> <p>c: Der Endpunkt wurde post hoc definiert.</p> <p>d: Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da aufgrund fehlender Erhebung in der Studie LocoMMotion keine vergleichende Analyse erfolgen kann.</p> <p>e: Da es sich bei der Studie LocoMMotion um eine nicht-interventionelle Studie handelt, wird der Endpunkt nicht pauschal erhoben, sondern nur für Patienten mit vollständigem Ansprechen bzw. stringentem vollständigem Ansprechen. In der herangezogenen Analyse-Population wurde lediglich für einen Patienten ein vollständiges Ansprechen verzeichnet. Eine vergleichende Analyse wird nicht durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30/Myelom 20; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions Questionnaire; MRD:</p>		

Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

4.2.5.2.2.1 Mortalität

4.2.5.2.2.1.1 Gesamtüberleben

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Index-Zeitpunkt und Tod 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 (22-25).

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 Index-Zeitpunkt und erster dokumentierter Krankheitsprogression gemäß International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien oder Tod des Studienteilnehmers aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt (26). 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 adäquate Krankheitsbeurteilung nach Index-Zeitpunkt erfolgt ist und der Studienteilnehmer nicht verstorben ist, erfolgt die Zensierung zum Index-Zeitpunkt.

Patientenrelevanz

Die Progressionsfreiheit gilt neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als zentrales Therapieziel im Multiplen Myelom (23, 25) und wird von regulatorischen Behörden als Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien in der Onkologie bevorzugt (27, 28). Die klinische Relevanz ist gegeben, da unbehandelte bzw. unzureichend behandelte Patienten unter belastenden und schmerzhaften Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen leiden (29). 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 (30). 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

Die Feststellung der Progressionsfreiheit erfolgt durch ein Independent Review Committee (IRC), gemäß Parametern zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basierend auf den IMWG-Kriterien, deren Validität bestätigt ist (26). Somit ist die Feststellung des progressionsfreien Überlebens eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

4.2.5.2.2.2 Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls

Operationalisierung

Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen Index-Zeitpunkt und dem Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Für den Studienarm zu Ciltacel entspricht der Zeitraum zwischen Infusion und dem Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie der Dauer eines vollständig 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 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. Im Kontext einer CAR-T-Zelltherapie ist besonders hervorzuheben, dass es sich hierbei um ein therapiefreies Intervall handelt. Während andauernder Krankheitsstabilität sind Patienten weder dem andauernden Risiko von kumulativen Toxizitäten noch etwaigen emotionalen, physischen oder logistischen Belastungen einer Dauertherapie ausgesetzt. Wie auch in der mündlichen

Anhörung zu einer CAR-T Zelltherapie in der bewertungsrelevanten Indikation durch klinische Experten bestätigt wurde, stellt ein therapiefreies Intervall ein von Patienten und behandelnden Ärzten angestrebtes Ziel von herausragender Bedeutung und eigenständiger Patientenrelevanz dar (31).

Validität

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 6. Mai 2014 weist der G-BA auf die Schwierigkeit in der Operationalisierung dieses Endpunktes aufgrund der starken Abhängigkeit von individuellen Patienten-Arzt-Entscheidungen hin (32). Auch in der Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel (Vorgangsnummer D-831) stellt der G-BA heraus, dass Kriterien einer erneuten Therapiebedürftigkeit benannt sein müssten, um den Nutzen der Studienmedikation im Sinne einer Krankheits- und Symptomkontrolle abzuleiten (33). Vor dem Hintergrund der eigenständigen Patientenrelevanz des therapiefreien Intervalls limitieren diese Schwierigkeiten in der Operationalisierung für die vorliegende Bewertung jedoch nicht die Validität des Endpunktes. Die Einleitung einer nachfolgenden Therapie stellt ein objektiv messbares, patientenrelevantes Ereignis dar. Der Endpunkt ist damit als valide anzusehen und wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.2.5.2.2.3 Ansprechen

Ansprechrates

Operationalisierung

Ansprechen wird gemäß den IMWG-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) (26)

Die Gesamtansprechrates (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-Rates) ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die mindestens eine VGPR oder besser erreichen.

Die Rate des vollständigen Ansprechens (CR-Rates) 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 (23, 25). 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 um Urin. Die Ansprechrate ist relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie (26). Art und Tiefe des Ansprechens gelten als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben von Patienten mit Multiplen Myelom (34, 35). Regulatorische Behörden benennen Ansprechraten als eine zentrale Zielgröße in klinischen Studien in der Onkologie (27, 28). Die unmittelbare Patientenrelevanz der Ansprechrate ist aufgrund der Operationalisierung der Ansprechkriterien nicht gegeben. Ergebnisse zu Ansprechraten werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die Feststellung des Ansprechens erfolgt durch ein IRC, basierend auf den IMWG-Kriterien, deren Validität bestätigt ist (26). Somit ist die Feststellung des Ansprechens eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

Zeit bis zum ersten Ansprechen

Operationalisierung

Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als die Zeit zwischen Index-Zeitpunkt und der ersten Wirksamkeitsevaluation, zu welcher ein Studienteilnehmer die Kriterien für ein PR oder besser erfüllt. Da die Analyse in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR durchgeführt wird, erfolgt keine Zensierung.

Patientenrelevanz

Erstes Behandlungsziel stellt gemäß Therapieleitlinien ein schnelles Erreichen eines Ansprechens und der damit einhergehenden Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen dar (23). 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 Feststellung des Ansprechens erfolgt durch ein IRC, basierend auf den IMWG-Kriterien, deren Validität bestätigt ist (26). 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. Die Dauer des Ansprechens ist prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben der Patienten (34, 36). Das Aufrechterhalten des Ansprechens stellt somit ein essenzielles Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms dar (25). 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 Feststellung des Ansprechens erfolgt durch ein IRC, basierend auf den IMWG-Kriterien, deren Validität bestätigt ist (26). Somit ist die Feststellung des Ansprechens eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

4.2.5.2.2.4 EuroQoL Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D)

Der EQ-5D ist ein generischer patientenberichteter Fragebogen zur indikationsunabhängigen Messung des Gesundheitszustandes. Das Instrument setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je drei oder fünf Antwortmöglichkeiten (EuroQoL 5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Niedergeschlagenheit). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente stellt eine visuelle Analogskala (VAS) dar, auf derer der eigene Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 Punkten (schlechtester vollstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 Punkten (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) eingeschätzt wird (37). 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 zum Index-Zeitpunkt. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EQ-5D 5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind dem Abschnitt 4.2.5.6.3.3 zu entnehmen.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung, die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung. Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben des G-BA vorgenommen (38). Weisen im Rahmen der Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung mehr als 10% der Patienten eine zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung auf, erfolgt eine Zensurierung dieser Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung. 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 zensuriert.

Es werden Responderanalysen mit dem gemäß der Modulvorlage und dem im IQWiG Methodenpapier 6.1 beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15% der Skalenspannweite des Instruments berichtet (22).

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 (39). Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen (22).

Bei der Beurteilung der Patientenrelevanz der unterschiedlichen Responderanalysen, sind der gewöhnliche Verlauf der Erkrankung sowie der Ablauf der Therapie zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Ciltacel zeichnet sich durch eine einmalige Infusion gefolgt von einem langen therapiefreien Intervall aus. Kurz nach der Infusion treten häufig unerwünschte Ereignisse auf, welche jedoch in den meisten Fällen nach wenigen Tagen abklingen. Darauf folgt in der Regel eine anhaltende Phase der Krankheitsstabilität, weitestgehend ohne unerwünschte Ereignisse, welche sich positiv auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Die Betrachtung der erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung, hat in diesem Fall nur eine limitierte Aussagekraft, da lediglich die frühe Phase der Beobachtung berücksichtigt wird, und früh auftretenden, kurzfristigen Beeinträchtigungen des Gesundheitszustands und der Lebensqualität ein unverhältnismäßig großes Gewicht in der Analyse beigemessen wird. Die bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren und bildet daher die Zeit bis zu einer relevanten Veränderung adäquater ab. Darüber hinaus ist die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung geeignet, um die positiven Auswirkungen der Therapiefreiheit und der nachhaltigen Krankheitsstabilität abzubilden.

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 (37, 40). Es liegen in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten, unter anderem für Deutschland (41). Die Validität des Messinstrumentes ist durch Validierungsstudien in verschiedenen Indikationen untersucht (42, 43).

4.2.5.2.2.5 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 (44).

Operationalisierung

Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Index-Zeitpunkt. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind dem Abschnitt 4.2.5.6.3.3 zu entnehmen.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung, die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung. Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben des G-BA vorgenommen (38). Weisen im Rahmen der Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung mehr als 10% der Patienten eine zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung auf, erfolgt eine Zensurierung dieser Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung. 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 zensuriert.

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 6.1 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) (45, 46). 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 (39). Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen (22).

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 (47-49).

4.2.5.2.2.2.6 EORTC QLQ-MY20

Der EORTC QLQ-MY20 ist ein erkrankungsspezifisches, speziell für Patienten mit Multiplem Myelom entwickeltes, patientenberichtetes Instrument, das in Kombination mit dem

EORTC QLQ-C30 Fragebogen verwendet wird. Das Instrument EORTC QLQ-MY20 umfasst 20 Einzelfragen, aus denen 4 Skalen abgeleitet werden. Den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität werden die Symptomskalen und die zugehörigen Items zugeordnet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das Item „Unruhe und Aufregung“ (Bestandteil der Symptomskala „Nebenwirkungen der Behandlung“) betrachtet (50).

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 (44).

Operationalisierung

Die Änderung im Item der Symptomskala wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Index-Zeitpunkt. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-MY20 durch den Studienteilnehmer sind dem Abschnitt 4.2.5.6.3.3 zu entnehmen.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung, die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung. Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben des G-BA vorgenommen (38). Weisen im Rahmen der Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung mehr als 10% der Patienten eine zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung auf, erfolgt eine Zensurierung dieser Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung. 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 zensuriert.

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

Patientenrelevanz

Patienten mit 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 (39). Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen (22).

Validität

Der EORTC QLQ-MY20 wurde speziell für die Indikation des Multiplen Myeloms als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 entwickelt und validiert (50, 51).

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 zwei 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 (44).

Operationalisierung

Die Änderung in den Lebensqualitätsskalen unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Index-Zeitpunkt. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind dem Abschnitt 4.2.5.6.3.3 zu entnehmen.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung, die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung. Die Auswertungen der Responderanalysen werden

gemäß den Vorgaben des G-BA vorgenommen (38). Weisen im Rahmen der Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung mehr als 10% der Patienten eine zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung auf, erfolgt eine Zensurierung dieser Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung. 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 zensuriert.

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

Patientenrelevanz

Angaben zur Patientenrelevanz des EORTC QLQ-C30 sind dem Abschnitt 4.2.5.2.2.2.5 zu entnehmen.

Validität

Angaben zur Validität des EORTC QLQ-C30 sind dem Abschnitt 4.2.5.2.2.2.5 zu entnehmen.

4.2.5.2.2.3.2 EORTC QLQ-MY20

Der EORTC QLQ-MY20 ist ein erkrankungsspezifisches, speziell für Patienten mit Multiplem Myelom entwickeltes, patientenberichtetes Instrument, das in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen verwendet wird. Das Instrument EORTC QLQ-MY20 umfasst 20 Einzelfragen, aus denen 4 Skalen abgeleitet werden. Der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Funktionsskalen und die zugehörigen Items zugeordnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Items betrachtet:

- Gedanken an die Erkrankung
- Besorgnis über das Sterben
- Besorgnis über den Gesundheitszustand in der Zukunft

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 (besseres) Funktionsniveau (44).

Operationalisierung

Die Änderung in den Items der Funktionsskalen wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Index-Zeitpunkt. Die Zeitpunkte für die

Erhebung des Instruments EORTC QLQ-MY20 durch den Studienteilnehmer sind dem Abschnitt 4.2.5.6.3.3 zu entnehmen.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung, die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung. Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben des G-BA vorgenommen (38). Weisen im Rahmen der Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung mehr als 10% der Patienten eine zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung auf, erfolgt eine Zensierung dieser Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung. 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.

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

Patientenrelevanz

Angaben zur Patientenrelevanz des EORTC QLQ-MY20 sind dem Abschnitt 4.2.5.2.2.2.6 zu entnehmen.

Validität

Angaben zur Validität des EORTC QLQ-MY20 sind dem Abschnitt 4.2.5.2.2.2.6 zu entnehmen.

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Operationalisierung

Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen erfolgt nach anerkannten internationalen Standards. Als unerwünschtes Ereignis werden in der Studie CARTITUDE-1 alle unvorhergesehenen Ereignisse unabhängig von der Beurteilung eines Kausalzusammenhangs mit der Studienmedikation definiert und erfasst, die vom Zeitpunkt der Apherese bis 100 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation bzw. bis zur Initiation einer nachfolgenden Therapie, je nachdem, was früher eintritt, auftreten. Unerwünschte Ereignisse die mehr als 100 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation auftreten werden ebenfalls berichtet, sofern diese, laut Beurteilung des Studienarztes, in einem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Die Zensierung erfolgt für alle unerwünschten Ereignisse mit Ausnahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Sekundärmalignomen entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll zu Tag 100 nach Infusion, sofern bis einschließlich Tag 100 nach Infusion kein Unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist, oder zu Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt. Zusätzliche

unerwünschte Ereignisse, die nach Tag 100 nach Infusion vor der Initiation einer nachfolgenden Myelomtherapie berichtet werden, werden ergänzend, separat dargestellt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Sekundärmalignome werden unabhängig von einem Kausalzusammenhang bis zum Ende der Studie berichtet. Die Zensierung für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Sekundärmalignome erfolgt zum Ende der Nachbeobachtung oder zu Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt.

In der Studie LocoMMotion werden alle unvorhergesehenen Ereignisse als unerwünschtes Ereignis unabhängig von der Beurteilung eines Kausalzusammenhangs mit der Studienmedikation definiert und erfasst, die vom Zeitpunkt der ersten Verabreichung der primären Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der primären Studienmedikation oder bis zum Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftreten.

Unerwünschte Ereignisse werden hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (Version 5.0) dokumentiert. Die einzigen Ausnahmen stellen ein Zytokin-Freisetzungssyndrom und eine CAR-T-Zellen-bedingte Neurotoxizität dar; diese werden gemäß American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (ASBMT) Consensus Grading evaluiert. Die Codierung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term; PT) erfolgt gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (CARTITUDE-1: Version 23.0, LocoMMotion: Version 24.0).

Im vorliegenden Dossier werden folgende Hauptkategorien der Verträglichkeit differenziert berichtet:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die Detaildarstellung nach SOC und PT gelten die folgenden Schwellenwerte:

- 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 unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 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

Für die vergleichende Analyse aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion sind die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse präspezifiziert, die im vorliegenden Dossier berichtet werden:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Neurotoxizität
- Tumorlysesyndrom
- Sekundärmalignome

Die zugrundeliegenden PT-Aggregationen der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind in Anhang 4-I spezifiziert.

Zusätzlich werden alle unerwünschten Ereignisse mit fatalem Verlauf aufgeführt.

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 Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice (GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultieren. Die Dokumentation und die Codierung der UE entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

Angaben zu Sensitivitätsanalysen der vergleichenden Analysen können Abschnitt 4.2.5.6.3.1.4 entnommen werden.

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.

Für die vergleichenden Analysen aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion sind keine Subgruppen präspezifiziert. Gemäß Statistischem Analyseplan sollen Subgruppenanalysen entlang ausgewählter Patientencharakteristika erfolgen (21). Die Auswahl der im vorliegenden Dossier berücksichtigten Faktoren orientiert sich an den Vorgaben der Modulvorlage. Es werden die folgenden Subgruppen dargestellt:

- Geschlecht: männlich, weiblich
- Alter: <65 Jahre, 65-75 Jahre, >75 Jahre
- ISS: I, II, III (Stadium)
- ECOG Performance Status: 0, 1 (Krankheitsschwere)

Eine Auswertung nach Studienzentren oder Ländern ist nicht umsetzbar, da die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion in unterschiedlichen Zentren und Ländern durchgeführt wurden.

Die Trennpunkte der Subgruppen wurden entsprechend der im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Abgrenzung festgelegt.

Weitere Angaben zur Methodik der Subgruppenanalysen der vergleichenden Analysen können Abschnitt 4.2.5.6.3.1.3 entnommen werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.*
- *Genau 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.*

Zur Beantwortung der Fragestellung nach dem medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ciltacel wird die bestverfügbare Evidenz gemäß Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 Verfo des G-BA herangezogen (19). Im Rahmen der Informationsbeschaffung zur Beantwortung der Fragestellung wird keine RCT oder sonstige direktvergleichende Evidenz zu Ciltacel im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Kapitel 4.3.1.1). Die Evidenz der höchstrangigen Evidenzstufe stellt die zulassungsbegründende, einarmige Phase 1b/2 Studie CARTITUDE-1 dar. Zur Generierung einer vergleichenden Analyse unter Verwendung der Studie CARTITUDE-1 wird gemäß Präspezifizierung die prospektive, nicht-interventionelle, einarmige Studie LocoMMotion herangezogen.

4.2.5.6.1 Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung

Das IQWiG hat im Rahmen seines Rapid Reports *Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln* nach § 35a SGB V spezifische Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung definiert (1). Bei der im vorliegenden Dossier dargestellten vergleichenden Analyse auf Basis patientenindividueller Daten der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion, welcher zur Beantwortung der Fragestellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ciltacel herangezogen werden soll, handelt es sich um nicht-randomisierte, vergleichende Evidenz,

welche an den im Rapid Report benannten Anforderungen zu messen ist. Dementsprechend werden die auf die vorliegende Situation zutreffenden Kriterien im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung

Empfohlen wird die theoretische Konzipierung einer RCT, die zur Untersuchung der zugrundeliegenden Fragestellung geeignet wäre (Emulation of Target Trial). Deren Eigenschaften sollen bei der Generierung des für den nicht-randomisierten Vergleich heranzuziehenden Datensatzes nachgebildet werden. (1) Zu berücksichtigende Komponenten bei der Nachbildung einer Zielstudie umfassen folgende Studiendesignaspekte:

- **Einschlusskriterien:**

Die in der Zielstudie definierten Einschlusskriterien sollten ebenfalls für die Studienpopulation des zu generierenden Datensatzes angewendet und einheitlich operationalisiert werden. Im Mindesten müssen jedoch sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichstherapie Daten erhoben worden sein, anhand derer sich die Homogenität der Charakteristika der Studienteilnehmer prüfen lässt. Dies ist notwendig, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen herzustellen und somit Verzerrungen durch potenzielle Strukturungleichheiten entgegenzuwirken.

- **Zu untersuchende Behandlungen:**

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, erhalten in beiden Studienarmen die vorgesehene Behandlung wie medizinisch angezeigt zu den im Studienprotokoll präspezifizierten Zeitpunkten. Die Verabreichung der Wirkstoffe erfolgt fachinformationskonform und, falls erforderlich, unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Situation, z. B. im Hinblick auf die Vorbehandlung.

- **Behandlungszuweisung:**

Aufgrund der fehlenden Randomisierung kann die für einen Vergleich erforderliche Strukturgleichheit nicht vollständig gewährleistet werden. Um sich dieser jedoch annähern zu können, muss eine Adjustierung relevanter Confounder mittels geeigneter statistischer Methoden erfolgen.

- **Beobachtungsdauer:**

Eine präzise definierte Studien- und Beobachtungsdauer ist maßgeblich für die Generierung eines nicht-randomisierten Datensatzes. Insbesondere die Definition von Baseline, muss eindeutig sein: spätestens zu diesem Zeitpunkt müssen die Einschlusskriterien erfüllt worden sein. Gleichzeitig darf frühestens hier mit der Erhebung der präspezifizierten Endpunkte begonnen werden.

- Endpunkte:

Die in der Zielstudie definierten klinisch und patientenrelevanten Endpunkte sollten ebenfalls in der nachbildenden Studie erhoben werden. Hierfür sind eine identische Operationalisierung sowie hinreichend synchrone Erhebungszeitpunkte zu präspezifizieren.

- Interessierender Vergleich:

Das Analyse-Set des generierten Datensatz soll dem ITT-Ansatz der Zielstudie entsprechen. Das ITT-Prinzip legt fest, dass in einer klinischen Studie alle Studienteilnehmer gemäß der ihnen zugewiesenen Behandlung analysiert werden, unabhängig davon, ob sie diese Behandlung tatsächlich erhalten haben. Während fehlende Strukturgleichheit bei der Behandlungszuweisung durch Confounder-Adjustierung adressiert wird, muss gewährleistet sein, dass innerhalb der Behandlungsgruppen alle Studienteilnehmer den vorgesehenen Behandlungen entsprechend in die Analyse eingehen.

- Analyseplan:

Die Durchführung der vergleichenden Analyse unter Verwendung des generierten Datensatzes sollte in einem statistischen Analyseplan präspezifiziert werden. Abweichungen im Hinblick auf Operationalisierungen und statistische Analysemethoden sind zu begründen.

Im Hinblick auf jede dieser Komponenten ist für vergleichende Evidenz ohne Randomisierung zu evaluieren, inwiefern eine RCT-ähnliche Situation emuliert werden kann (4). Für die vorliegende Evidenz aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfolgt dies in Abschnitt 4.3.2.2.2.6.1.

Identifikation, Erhebung und Adjustierung für Confounder

Vergleichende Analysen, die auf nicht randomisierten Daten basieren, sollen auf sogenannte Confounder untersucht werden (1). Als Confounder werden Störgrößen bezeichnet, welche die Zielgröße unabhängig beeinflussen und gleichzeitig mit der Exposition (im Folgenden „Behandlung“) assoziiert sind, wobei sie keine Konsequenz der Behandlung darstellen (2). Confounding kann zu einer verzerrten Schätzung führen, da der Effekt der Störgröße auf die Zielgröße den interessierenden Zusammenhang zwischen Behandlung und Zielgröße überlagert („konfundiert“ von lat. *confundere*: vermengen, verwechseln) (3).

Eine relevante Verzerrung der Analyseergebnisse wird induziert, wenn die zu vergleichenden Behandlungsgruppen sich im Hinblick auf die Ausprägung relevanter Confounder unterscheiden. In einer RCT werden Imbalancen im Hinblick auf alle bekannten sowie unbekanntes Confounder durch die zufällige Zuweisung der Studienteilnehmer zu ihrer jeweiligen Behandlungsgruppe vorgebeugt (3). Wenn die Strukturgleichheit der

Behandlungsgruppen jedoch nicht durch Randomisierung gewährleistet ist, ist es notwendig, relevante Confounder zu identifizieren. Dies ermöglicht eine vollständige Erhebung potenziell verschiedener Ausprägungen sowie eine ggf. notwendige Berücksichtigung der Confounder bei der vergleichenden Analyse des interessierenden Zusammenhangs zwischen Behandlung und Zielgröße (1).

In Abschnitt 4.3.2.2.6.2 ist die Umsetzung des Vorgehens zur Identifikation, Erhebung und Kontrolle für Confounder beschrieben.

Datenerhebung und Sicherstellung der Datenqualität

Versorgungsnahe Daten, die für eine vergleichende Analyse ohne Randomisierung herangezogen werden, können entweder mittels einer studienindividuellen Datenerhebung oder durch Register oder Routinedaten generiert werden. Eine studienindividuelle Datenerhebung ermöglicht die Anpassung der zu erhebenden Daten auf den Bedarf der vergleichenden Analyse. Zudem kann durch eine prospektive Erhebung gewährleistet werden, dass Daten in benötigtem Umfang und in ausreichender Qualität vorliegen.

Auswertung und Berichterstattung

Die Auswertung vergleichender Evidenz ohne Randomisierung muss besonderen methodischen Anforderungen gerecht werden. Um dem Prinzip der Nachbildung einer RCT zu entsprechen, sollen die vergleichenden Analysen vorab im Rahmen eines statistischen Analyseplans festgelegt werden.

Aufgrund der potenziellen Verzerrung des interessierenden Effektes sollen relevante Confounder in der Analyse berücksichtigt werden. Der heranzuziehende Datensatz sollte Informationen zu diesen Variablen enthalten, um eine robuste Auswertung zu ermöglichen. Des Weiteren setzen die bevorzugten Verfahren zur Adjustierung die Verfügbarkeit patientenindividueller Daten voraus.

4.2.5.6.2 Beurteilung der Aussagekraft des indirekten Vergleichs

Die im vorliegenden Dossier dargestellte vergleichende Analyse basierend auf patientenindividuellen Daten der einarmigen Phase 1b/2 Zulassungsstudie CARTITUDE-1 und der prospektiven, nicht-interventionellen, einarmigen Studie LocoMMotion, wird entlang der zuvor beschriebenen Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung geprüft. In Abschnitt 4.3.2.2.6 wird beschrieben und diskutiert, inwiefern das Evidenzpaket aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion geeignet ist, die Eigenschaften der Zielstudie zur Beantwortung der Fragestellung nachzubilden und den Nutzen und Zusatznutzen von Ciltacel zu bewerten.

Relevante Confounder werden systematisch identifiziert. Die Vorgehensweise wird in Abschnitt 4.3.2.2.6.2 detailliert beschrieben.

4.2.5.6.3 Methodik des indirekten Vergleichs

Bei dem im vorliegenden Dossier dargestellten vergleichenden Analysen handelt es sich um einen nicht-randomisierten Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten. Die zugrundeliegende Evidenz umfasst einerseits die einarmige Phase 1b/2 Studie CARTITUDE-1 sowie andererseits die prospektive, nicht-interventionelle, einarmige Studie LocoMMotion. Somit liegen für die Intervention Daten aus einer klinischen Studie vor, während der Kontrollarm aus versorgungsnahen Daten besteht, die mittels einer prospektiven, studienindividuellen Datenerhebung generiert werden.

4.2.5.6.3.1 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse der naiven vergleichenden Analyse sowie adjustierter vergleichender Analysen, welche relevante Confounder berücksichtigen, dargestellt. Alle durchgeführten statistischen Tests erfolgen zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%. Die Analysen wurden mit der Software SAS, Version 9.4 durchgeführt. Verwendeter Code wurde im Modul 5 hinterlegt.

4.2.5.6.3.1.1 Naive Analyse

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wird die mediane Überlebenszeit in Monaten inklusive 95%-Konfidenzintervall (KI) mittels der Kaplan-Meier-Methode je Behandlungsarm bestimmt. Für den Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes von Ciltacel auf das Gesamtüberleben wird das Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

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

Für die Auswertung der Endpunkte zu *Ansprechrate* wird der Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen je Studienarm dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes werden die Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Die Auswertung der *patientenberichteten Endpunkte* erfolgt unter Verwendung von validierten klinischen Relevanzschwellen bzw. des 15%-Schwellenwertes (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) als Responsekriterium. Dabei wird sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Es wird jeweils der Anteil der Patienten, der eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung aufweist, je Studienarm dargestellt. Zudem wird die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung inklusive 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Für den Vergleich

der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Des Weiteren erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert, berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Zusätzlich werden Mittelwerte inklusive Standardabweichung grafisch im Zeitverlauf dargestellt.

Entsprechende Ereigniszeitanalysen werden sowohl für die erstmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung als auch für die bestätigte sowie die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung durchgeführt. Die erste Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als das erstmalige Erreichen einer Veränderung gegenüber Index-Zeitpunkt um mindestens den definierte Schwellenwert. Die bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als das erstmalige Erreichen einer Veränderung gegenüber Index-Zeitpunkt um mindestens den definierten Schwellenwert, welche durch eine darauffolgende Erhebung mit Veränderung um mindestens diesen Schwellenwert bestätigt wird. Die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als das Erreichen einer Veränderung gegenüber Index-Zeitpunkt um mindestens den definierten Schwellenwert, welche in allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung aufrechterhalten wird (38). Um sicherzustellen, dass die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung nicht lediglich das einmalige Erreichen des Schwellenwertes zum Ende der Beobachtung darstellt, müssen mindestens zwei aufeinanderfolgende Erhebungen zum Ende der Beobachtung eine Veränderung um mindestens den Schwellenwert aufweisen, damit das Responsekriterium für die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung als erfüllt gilt.

Für die Auswertung zur *Verträglichkeit* wird jeweils der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis je Studienarm dargestellt. Zudem wird die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI je Behandlungsarm mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Für den Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Des Weiteren erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

In der Studie CARTITUDE-1 wurden unerwünschte Ereignisse bis Tag 100 nach Infusion oder bis zur nachfolgenden Myelomtherapie erhoben, je nachdem, was früher eintritt. Unerwünschte Ereignisse, die mehr als 100 Tage nach Infusion aufgetreten sind, werden berichtet, sofern diese, laut Beurteilung des Studienarztes, in einem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie

Sekundärmalignome werden unabhängig von einem Kausalzusammenhang bis zum Ende der Studie berichtet.

Mit Ausnahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Sekundärmalignomen wird für die vergleichende Analyse mit der Studie LocoMMotion der Zeitraum von Apherese bis einschließlich Tag 100 nach Infusion herangezogen. Die Anzahl zusätzlicher unerwünschter Ereignisse, die nach Tag 100 nach Infusion vor der Initiation einer nachfolgenden Myelomtherapie berichtet werden, wird für die Studie CARTITUDE-1 ergänzend angegeben. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Sekundärmalignome wird für die vergleichende Analyse mit der Studie LocoMMotion der Zeitraum von Apherese bis zum Ende der Nachbeobachtung herangezogen.

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse mit fatalem Verlauf erfolgt deskriptiv.

4.2.5.6.3.1.2 Adjustierte Analysen

Propensity Score-basierte Adjustierung

Zur Adjustierung für Confounding wird eine Propensity Score-basierte Gewichtung angewendet. Propensity Scores beschreiben die Wahrscheinlichkeit jedes Studienteilnehmers, in Abhängigkeit der Ausprägung potenzieller Störgrößen dem Interventionsarm (anstatt dem Kontrollarm) zugeordnet zu werden. Die Propensity-Scores je Patient werden mittels eines multivariablen logistischen Regressionsmodells berechnet, welches die Gesamtheit aller relevanten Confounder als erklärende Variablen berücksichtigt. Um fehlende Werte der Adjustierungsvariablen zu berücksichtigen, wird eine multiple Imputation mit 20 Iterationen durchgeführt.

Patienten des Kontrollarms (LocoMMotion) werden basierend auf ihren Propensity-Scores mittels Inverse Probability Weighting (IPW) gewichtet, um Strukturgleichheit mit dem Interventionsarm (CARTITUDE-1) herzustellen (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten, ATT-Ansatz). Nach Gewichtung wird auf die ursprüngliche Patientenzahl zurückskaliert. Im Sinne der Target-Trial-Emulation wird mit dem ATT-Ansatz eine Analyse-Population generiert, welche innerhalb einer theoretisch konzipierten RCT, die zur Untersuchung der zugrundeliegenden Fragestellung geeignet ist, eingeschlossen worden wäre. Zur Beurteilung der adjustierten vergleichenden Analyse mittels Propensity Score Gewichtung werden die diagnostischen Kriterien Überlappung und Balanciertheit herangezogen. Diese werden durch diagnostische Graphen in Abschnitt 4.3.2.2.2.6.2.3 dargestellt. Überlappung beschreibt den Anteil der Patienten aus beiden Behandlungsarmen, für die unter Berücksichtigung aller Adjustierungsvariablen dieselben Propensity Scores berechnet wurden. Eine große Überlappung reflektiert somit ein hohes Maß an Strukturgleichheit im Hinblick auf die identifizierten Confounder. Balanciertheit beschreibt die Herstellung von Strukturgleichheit zwischen beiden Behandlungsarmen im Hinblick auf die identifizierten Confounder durch Adjustierung. Unterschiede in der Verteilung der Variablen können mittels Standardized Mean Differences (SMD) ausgedrückt werden.

Für die Ereigniszeitanalysen der Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, *Dauer des Ansprechens* sowie der *patientenberichteten Endpunkte* und der Endpunkte zur *Verträglichkeit*, wird die mediane Zeit bis zum Ereignis mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Hierbei wird die Gewichtung des Kontrollarms entsprechend den Propensity-Scores berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, welches die Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) als erklärender Variable berücksichtigt. Die Berechnung erfolgt in der Propensity Score-gewichteten Population.

Für die dichotome Auswertung des Endpunkts *Ansprechrate* sowie der *patientenberichteten Endpunkte* und der Endpunkte zur *Verträglichkeit*, werden zur Quantifizierung des Therapieeffektes das OR, das RR und die RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion berechnet, welches die Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) als erklärende Variable berücksichtigt. Die Berechnung erfolgt in der Propensity Score-gewichteten Population.

Die Propensity Score-basierte Adjustierung wird für die Endpunkte aller Nutzenkategorien durchgeführt.

4.2.5.6.3.1.3 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden ausschließlich für die naive Analyse durchgeführt.

Die Berechnung der Effektschätzer erfolgt für die Subgruppen grundsätzlich analog zu den in Abschnitt 4.2.5.6.3.1.1 erläuterten Methoden für die Analysen in der Gesamtpopulation.

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. 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 liegt bei einem p-Wert $<0,05$ im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion vor (22). In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Sind die betrachteten Effektschätzer gleichgerichtet, so liegt eine quantitative Interaktion vor. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet.

Für den Fall, dass kein Beleg für eine Interaktion vorliegt, werden keine nach Subgruppenkategorie getrennten Analysen präsentiert, diese sind jedoch in den von der Janssen-Cilag GmbH durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (6) und in Anhang 4-G dargestellt.

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

4.2.5.6.3.1.4 Sensitivitätsanalysen

Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen werden für den Endpunkt Gesamtüberleben sowohl alternative Adjustierungsmethoden angewandt als auch Analysen unter Verwendung eines Sensitivitätsadjustierungssets (alle identifizierten Confounder) durchgeführt. Für die übrigen Endpunkte wird die multivariable Regression als alternative Adjustierungsmethode im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Verwendung alternativer Adjustierungsmethoden

Um die Robustheit der adjustierten Analysen gegenüber alternativen Adjustierungsmethoden zu prüfen, werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Konsistente Ergebnisse tragen zur Erhöhung der Aussagekraft der Nachweise bei.

- Multivariable Regression:

Zur Adjustierung für Confounding werden multivariable Regressionsanalysen durchgeführt, welche neben dem Behandlungsarm alle relevanten Confounder als erklärende Variablen berücksichtigen. Um fehlende Werte der Kovariablen zu berücksichtigen, wird eine multiple Imputation mit 20 Iterationen durchgeführt.

Für die Ereigniszeitanalysen der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens sowie der patientenberichteten Endpunkte und der Endpunkte zur Verträglichkeit, wird zur Quantifizierung des Therapieeffektes das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Neben der Behandlungsgruppe

(Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) fließen alle relevanten Confounder als erklärende Variablen in das Modell ein.

Für die dichotome Auswertung des Endpunkts Ansprechrate sowie der patientenberichteten Endpunkte und der Endpunkte zur Verträglichkeit, werden zur Quantifizierung des Therapieeffektes das OR, das RR und die RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion berechnet. Neben der Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) fließen alle relevanten Confounder als erklärende Variablen in das Modell ein.

Die Adjustierung mittels multivariabler Regression wird für die Endpunkte aller Nutzenkategorien durchgeführt.

- Propensity Score-basierte Gewichtung (ATE-Ansatz) mit Trimmung:

Im Gegensatz zu einer Propensity Score-basierten Gewichtung gemäß dem ATT-Ansatz, werden beim ATE-Ansatz (durchschnittlicher Behandlungseffekt) sowohl Patienten des Kontrollarms (LocoMMotion) als auch des Interventionsarms (CARTITUDE-1) gewichtet, um Strukturgleichheit herzustellen. Hierbei wird eine Pseudo-Population generiert, welche die durchschnittlichen Charakteristika beider Vergleichsgruppen widerspiegelt. Sehr große bzw. sehr kleine Propensity Scores, repräsentieren Patienten, die sich aufgrund ihrer Charakteristika stark von der durchschnittlichen Analyse-Population unterscheiden. Diesen Patienten wird in der adjustierten Analyse ein unverhältnismäßig hohes Gewicht zuteil, was die Robustheit des statistischen Modells beeinträchtigt. Um dieser Situation vorzubeugen, wird die Anwendung des ATE-Ansatzes mit Trimmung empfohlen (52-54). Beim Trimmen werden extreme Propensity-Scores ausgeschlossen, um die Positivität herzustellen und die Überlappung zu erhöhen.

- Propensity Score-basierte Gewichtung (ATE-Ansatz) mit Trunkierung:

Trunkierung stellt eine alternative Methode zum Umgang mit sehr große bzw. sehr kleinen Propensity Scores dar. Extreme Werte werden durch einen Maximal- bzw. Minimalwert ersetzt.

- Propensity Score Matching:

Beim Propensity-Score Matching wird jedem Patienten aus dem Interventionsarm (CARTITUDE-1) ein Patient aus dem Kontrollarm (LocoMMotion) mit einem gleichen Propensity Score zugeordnet. Derselbe Propensity Score repräsentiert eine ähnliche Ausprägung der berücksichtigten Patientencharakteristika. Die Paare bilden eine Pseudo-Population in welcher Strukturgleichheit hergestellt wird. Patienten, denen aufgrund sehr großer bzw. sehr kleiner Propensity Scores kein Patient aus der anderen Behandlungsgruppe zugeordnet werden kann, werden ausgeschlossen.

Verwendung eines alternative Adjustierungssets

Die Identifikation relevanter Confounder, welche in den adjustierten Analysen berücksichtigt werden, ist in Kapitel 4.3.2.2.2.6.2.1 beschrieben. Der Auswahlprozess des finalen Adjustierungssets umfasst eine mehrschrittige Analyse, die Kriterien für die Auswahl verwendet. Um die Robustheit der Adjustierung gegenüber diesen Kriterien zu prüfen, wird eine Sensitivitätsanalyse mit einem alternativen, umfangreicheren Adjustierungsset durchgeführt. Weitere Details sind dem entsprechenden Abschnitt zu entnehmen.

4.2.5.6.3.2 Analyse-Populationen

Zum Zwecke der Nutzenbewertung werden die Studie CARTITUDE-1 die Studie LocoMMotion gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet bzw. gemäß der gegebenen Definition der Vergleichstherapie zugeschnitten. Für die Studie CARTITUDE-1 bedeutet dies den Ausschluss von 2 Patienten, die keine Krankheitsprogression während der letzten Therapie gezeigt haben. Der Zuschnitt der Studienpopulation der Studie LocoMMotion erfolgt sowohl auf das zugelassene Anwendungsgebiet für Ciltacel als auch gemäß der Eignung der in der Studie eingesetzten Therapieregime als Umsetzung der unter 4.2.1 beschriebenen Vergleichstherapie. Eine Auflistung der in der Analyse-Population der Studie LocoMMotion enthaltenen Therapieregime ist Tabelle 4-30 zu entnehmen.

Für die vergleichende Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion werden die eingeschlossenen Endpunkte in den folgenden Analyse-Populationen des beschriebenen Zuschnittes betrachtet:

- ITT-Population: definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen wurden. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies alle Patienten, die einer Apherese unterzogen wurden. In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle geeigneten Patienten nach dem Screening.
- PRO-Population: definiert als die Population aller Studienteilnehmer, bei denen eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte erfolgte. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies Patienten der Studienphase 2 (USA-Kohorte und Japan-Kohorte). In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle Patienten nach dem Screening.
- Safety-Population: definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die die Studienmedikation erhalten haben. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies alle Patienten, bei denen eine Apherese durchgeführt wurde. In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle geeigneten Patienten nach dem Screening.
- Population mit bewertbarem Ansprechen (Response-evaluable Population) \geq PR definiert als die Population mit mindestens einer adäquaten Erhebung des Krankheitsstatus nach der Erhebung zum Index-Zeitpunkt, die mindestens eine PR erreicht haben.

Die Angabe der zugrundeliegenden Analyse-Population ist in der Operationalisierung des jeweiligen Endpunktes angegeben. Die Größe der jeweiligen Analyse-Populationen für die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion ist in Tabelle 4-5 angegeben.

Tabelle 4-5: Analyse-Populationen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Studienpopulation	Studie	Patientenzahl	Angewendet auf folgende Endpunkte
ITT-Population	CARTITUDE-1	N=124	OS, PFS, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls, Ansprechrate
	LocoMMotion	N=174	
PRO-Population	CARTITUDE-1	N=90	EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen, EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen
	LocoMMotion	N=174	
Safety-Population	CARTITUDE-1	N=124	Sicherheit und Verträglichkeit
	LocoMMotion	N=174	
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR	CARTITUDE-1	N=103	Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens
	LocoMMotion	N=54	

Abkürzungen: EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions Questionnaire; ITT: Intention To Treat; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6, 12, 13)

4.2.5.6.3.3 Definition von Indexzeitpunkten und Zuordnung von Erhebungszeitpunkten

Im vorliegenden Dossier wird Baseline für die Studie CARTITUDE-1 entsprechend dem präspezifizierten Statistischen Analyseplan als Zeitpunkt der Apherese definiert (55). Für die Studie LocoMMotion wird Baseline entsprechend dem präspezifizierten Statistischen Analyseplan als Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Zyklus 1, Tag 1) definiert (56).

Für die Darstellung der Patientencharakteristika zu Baseline wird jeweils die letzte verfügbare Erhebung, die vor Baseline erfolgte, herangezogen (21). Tabelle 4-6 stellt die Definitionen für die zu vergleichenden Arme dar. Für die vergleichende Analyse wird ein Index-Zeitpunkt als Beobachtungsbeginn je Endpunkt definiert.

Tabelle 4-6: Definitionen der Erhebungszeitpunkte in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

	Ciltacel CARTITUDE-1	Patientenindividuelle Therapie LocoMMotion
Screening	bis zu 28 Tage vor Apherese	bis zu 28 Tage vor erster Verabreichung der Studienmedikation
Baseline	Zeitpunkt der Apherese ^a	Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Zyklus 1, Tag 1) ^a
Beobachtungsbeginn (Index-Zeitpunkt)	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt der Apherese (Gesamtüberleben, Progressions- und Ansprechendpunkte, Verträglichkeitsendpunkte); • Zeitpunkt des Screenings (patientenberichtete Endpunkte) 	Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Zyklus 1, Tag 1)
a: Für die Darstellung der Patientencharakteristika zu Baseline wird jeweils die letzte verfügbare Erhebung, die vor Baseline erfolgte, herangezogen.		

4.2.5.6.3.4 Zuordnung der Erhebungszeitpunkte patientenberichteter Endpunkte

Da der im vorliegenden Dossier dargestellte Vergleich von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie keiner Randomisierung unterliegt, wird im Folgenden die Zuordnung der Erhebungszeitpunkte zur zeitadjustierten Analyse der patientenberichteten Endpunkte definiert. In der Studie CARTITUDE-1 beginnt die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zum Zeitpunkt des Screenings. In der Studie LocoMMotion geht die Erhebung zu Zyklus 1, Tag 1 als erste Erhebung vor Gabe der Studienmedikation in die Analyse ein. Anschließend werden alle folgenden Erhebungen der Studie CARTITUDE-1 und der Studie LocoMMotion einander zugeordnet. Eine Übersicht der zugeordneten Erhebungszeitpunkte findet sich in Tabelle 4-7.

Tabelle 4-7: Zuordnung der Erhebungszeitpunkte für die Auswertung patientenberichteter Endpunkte

Zeitpunkte	Ciltacel CARTITUDE-1	Patientenindividuelle Therapie LocoMMotion
1	Screening (≤28 Tage vor Apherese)	Zyklus 1, Tag 1
2	Post-Infusion (Tag 7)	Zyklus 1, Tag 8
3	Post-Infusion (Tag 28)	Zyklus 2, Tag 1
4	Post-Infusion (Tag 56)	Zyklus 3, Tag 1
5	Post-Infusion (Tag 78)	Zyklus 4, Tag 1
6	Post-Infusion (Tag 100)	Zyklus 5, Tag 1

7+	Alle 28 Tage später	Tag 1 eines jeden Zyklus bzw. alle 4 Wochen nach Therapieende bis zur Krankheitsprogression
----	---------------------	---

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 4-8: 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
Es wird keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im beschriebenen Anwendungsgebiet identifiziert.					
Abkürzung: RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

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

Die Angaben in Tabelle 4-8 entsprechen dem Stand vom 06.12.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: 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.

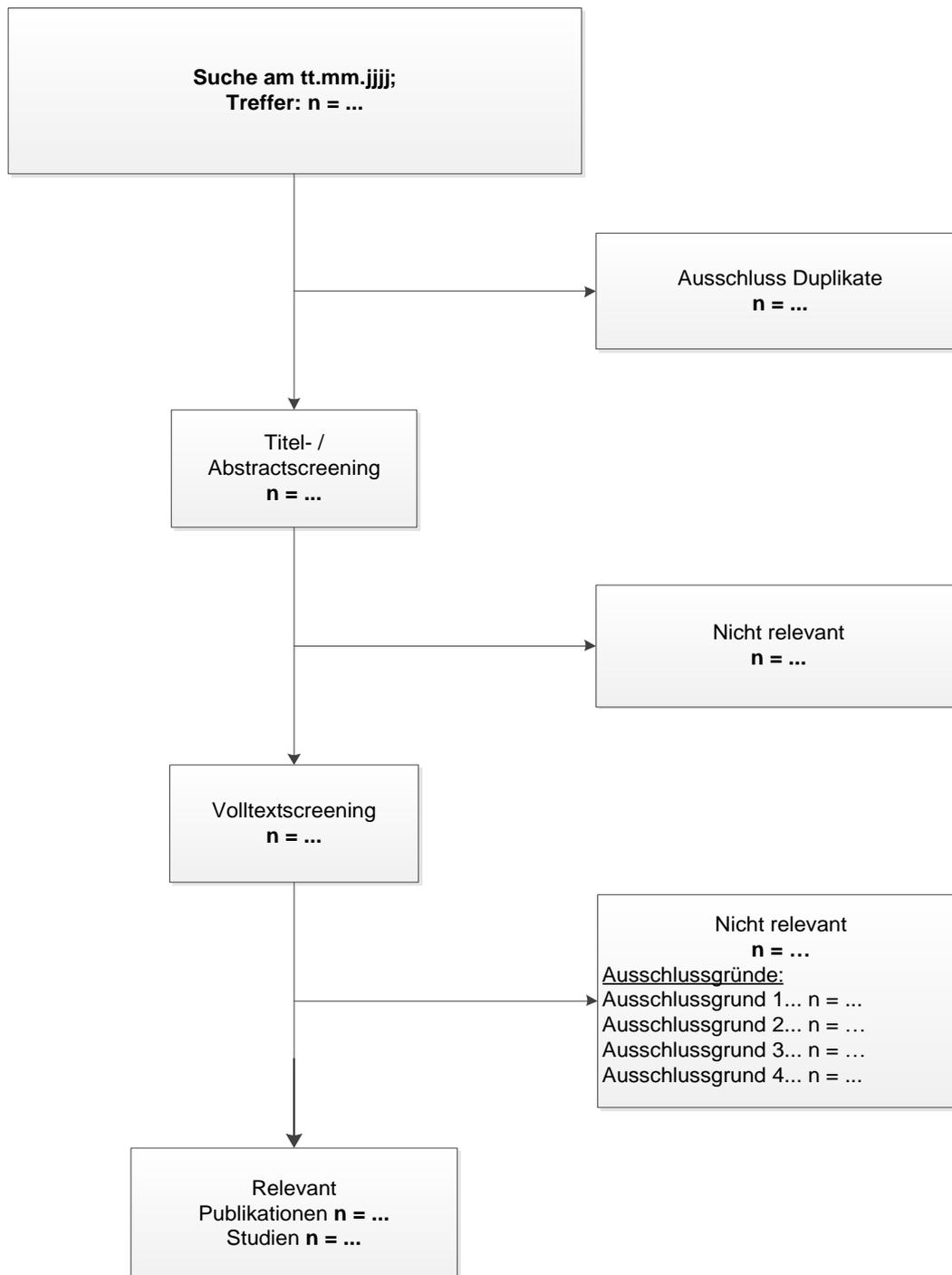


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

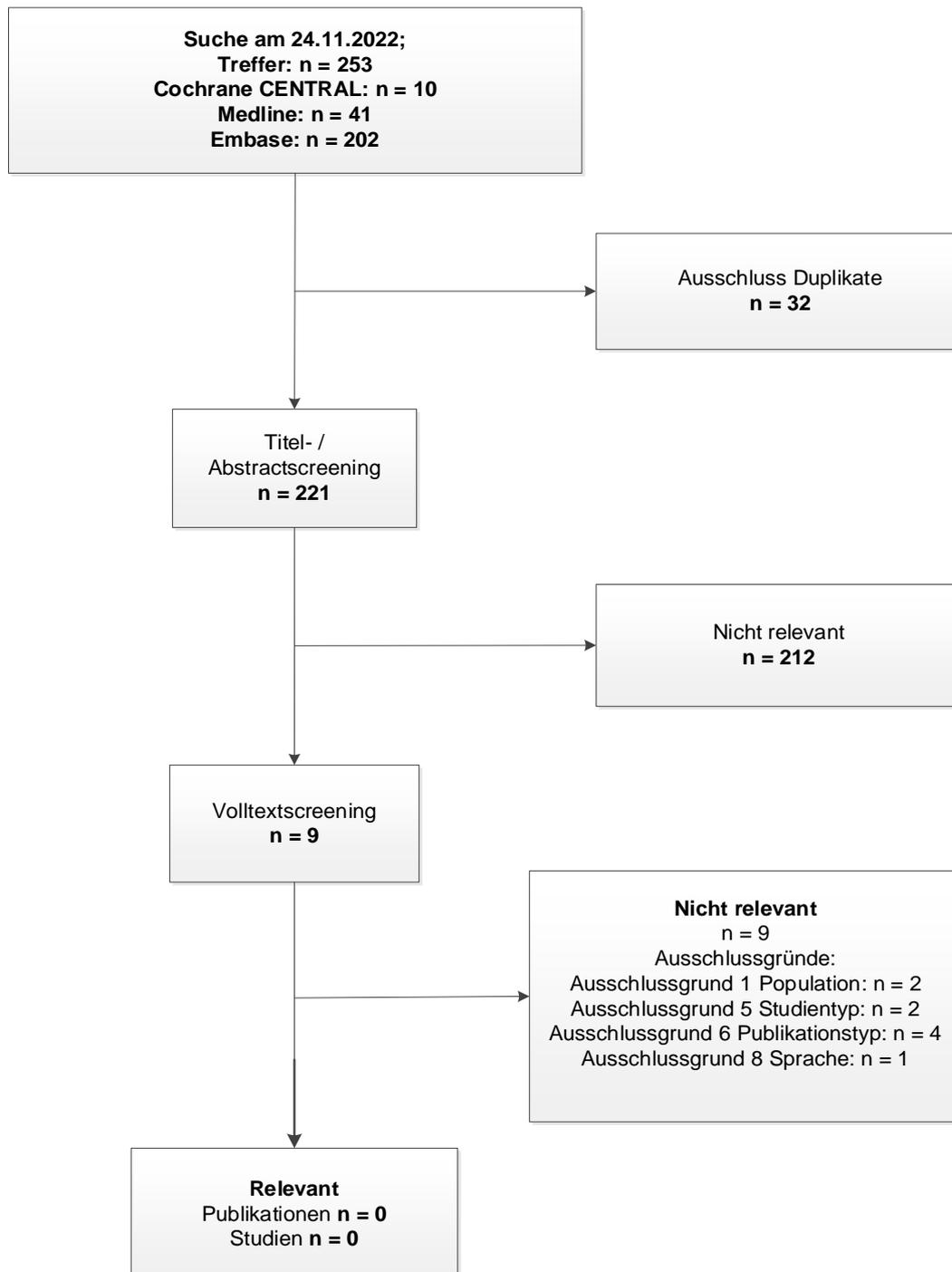


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche am 24.11.2022 erzielt insgesamt 253 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=32) werden Titel und Abstract der verbleibenden 221 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Nach Ausschluss von

212 Publikationen auf Titel-/Abstract-Ebene werden die Volltexte von 9 Publikationen geprüft, von denen keine als bezüglich aller Einschlusskriterien als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen wird.

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 4-8) 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 4-10: 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)
Es wird keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im beschriebenen Anwendungsgebiet identifiziert.				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p>				

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

Die Angaben in Tabelle 4-10 entsprechen dem Stand vom 06.12.2022.

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 4-8) 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 4-11: 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)
Keine relevante Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-11 entsprechen dem Stand vom 17.01.2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsert e Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	Ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
Keine RCT identifiziert.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine RCT identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-13: 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
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z. B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z. B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

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

Studie	N	Alter	Geschlecht	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Gruppe		(Jahre)	w/m (%)	
<Studie 1>				
<Gruppe 1>				
<Gruppe 2>				

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.

Nicht zutreffend, weil keine RCT identifiziert wird.

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 4-16: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, weil keine RCT identifiziert wird.

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend, weil keine RCT identifiziert wird.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf

ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-18: 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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
<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 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 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.

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

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 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-24: 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 4-25: 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 4-26: 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 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Die nicht randomisierte vergleichende Analyse, welche im nachstehenden Kapitel dargestellt ist, basiert auf der zulassungsbegründenden, einarmigen Phase 1b/2 Studie CARTITUDE-1 und der einarmigen, prospektiven, nicht-interventionellen Studie LocoMMotion. Da es sich auf Studienebene jeweils um einarmige Studien handelt, aus welchen eine präspezifizierte, nicht randomisierte vergleichende Analyse im Sinne der Emulation einer Zielstudie generiert wird, erfolgt die Darstellung der Informationsbeschaffung in Kapitel 4.3.2.3.1.

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.

Im vorliegenden Dossier wird aus den eingeschlossenen Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion vergleichende Evidenz generiert. Dem Vorgehen liegen die in Abschnitt 4.2.5.6.1 beschriebenen Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung zugrunde, die das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rapid Report *Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V* definiert (1). Im Folgenden werden die eingeschlossenen Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion entlang ihrer Designkomponenten charakterisiert. Im Anschluss wird evaluiert, inwiefern die vergleichende Analyse den zuvor benannten Kriterien zur Nachbildung einer Zielstudie entspricht. Hierbei wird der präspezifizierte Vergleich der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion betrachtet.

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

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Studienteil- nehmerinnen und Studienteilnehmer)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie zu Ciltacel						
CARTITUDE-1	Einarmig, Open-Label, multizentrisch, Phase 1b/2	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktären Multiplen Myelom, die mindestens drei vorherige Therapielinien erhalten haben oder refraktär gegenüber einem PI und einem IMiD sind und deren vorherige Therapie einen PI, einen IMiD und einen CD38-Antikörper erhielt und die während oder innerhalb von zwölf Monaten nach der letzten Therapielinie eine Krankheitsprogression aufwiesen.	<p>USA-Kohorte: <u>Studieneinschluss (Apherese erhalten):</u> Phase 1b: N = 35 Phase 2: N = 78</p> <p><u>Infusion mit Ciltacel erhalten:</u> Phase 1b: N = 29 Phase 2: N = 68</p> <p>Japan-Kohorte: <u>Studieneinschluss (Apherese erhalten):</u> N = 13</p> <p><u>Infusion mit Ciltacel erhalten:</u> N = 9</p>	<p>Screening-Phase: 28 Tage</p> <p>Apherese: 1 Tag</p> <p>Überbrückungsphase: Ungefähr 4 Wochen</p> <p>Konditionierungsphase: 5-7 Tage</p> <p>Infusion: 1 Tag</p> <p>Post-Infusion-Phase: Tag 1-100</p>	<p>Ort: USA, Japan</p> <p>Zeitraum: Erste Unterzeichnung Einwilligungserklärung: Juli 2018</p> <p>Letzter Patient Studie abgeschlossen: 23. August 2022</p>	<p>Primärer Endpunkt: - ORR</p> <p>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: - Gesamt-überleben - EORTC-QLQ-C30 - EORTC-QLQ-MY20 - EQ-5D VAS - PGIS - PGIC - Verträglichkeit</p>

				<p>Post-Behandlung-Phase: Tag 101 bis Studienende (2 Jahre nachdem letzter Studienteilnehmer Infusion erhalten hat)</p> <p>Langzeit Follow-Up: Bis 15 Jahre nach Infusion</p> <p>1. Interimsanalyse: USA-Kohorte: 01.09.2020 Japan-Kohorte: 11.02.2021</p> <p>2. Interimsanalyse: USA-Kohorte: 11.02.2021</p> <p>3. Interimsanalyse: USA-Kohorte: 22.07.2021</p> <p>Finale Analyse: USA-Kohorte: 11.01.2022</p>		
--	--	--	--	---	--	--

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

				Japan-Kohorte: 23.08.2022		
				Mediane Nachbeobachtungs- dauer (finale Analyse): 28,55 Monate		
Studie zur patientenindividuellen Therapie						
LocoMMotion	Prospektiv, nicht- interventionell, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktären Multiplen Myelom, die mindestens drei vorherige Therapielinien erhalten haben oder refraktär gegenüber einem PI und einem IMiD sind und deren vorherige Therapie einen PI, einen IMiD und einen CD38-Antikörper erhielt und die während oder nach der letzten Therapielinie eine Krankheits- progression aufwiesen.	Studieneinschluss: N = 248	Screening-Phase: 28 Tage Behandlungsphase: Endsprechend Versorgungsrealität Follow-Up-Phase: Bis Studienende (2 Jahre nachdem letzter Studienteilnehmer /letzte Studien- teilnehmerin erste Verabreichung erhalten hat) 1. Interimsanalyse: 04.11.2020	Ort: Studienzentren: Belgien (4), Deutschland (6), Frankreich (10), Italien (16), Niederlande (3), Polen (3), Russland (5), Spanien (14), Vereinigtes Königreich und Nordirland (11), Vereinigte Staaten (14) Zeitraum: Erste Unterzeichnung Einwilligungs- erklärung: 2. August 2019	Primärer Endpunkt: - ORR Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: - Gesamtüberleben - EORTC-QLQ- C30 - EORTC-QLQ- MY20 - EQ-5D VAS - Verträglichkeit

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

				<p>2. Interimsanalyse: 09.03.2021</p> <p>3. Interimsanalyse: 21.05.2021</p> <p>4. Interimsanalyse: 21.11.2021</p> <p>Finale Analyse: Letzter Patient, letzte Untersuchung: 4. November 2022 ^a</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer (4. Interimsanalyse): 16,76 Monate</p>	<p>Letzter Patient Studie abgeschlossen: Studie laufend</p>	
--	--	--	--	---	---	--

a: Studienende gemäß ClinicalTrials.gov (57)

Abkürzungen: EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer; EORTC-QLQ: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions Questionnaire; etc.: et cetera; IMiD: Immunomodulatory imide Drug; ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrage); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PI: Proteasom-Inhibitor; USA: United States of America (Vereinigte Staaten); z. B.: zum Beispiel

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6, 20, 57-59)

4.3.2.2.1 Studiendesign

CARTITUDE-1

Bei der Studie CARTITUDE-1 handelt es sich um eine einarmige, Open-Label, multizentrische Phase 1b/2 Studie zur Bestätigung der Sicherheit und Dosierung (Studienphase 1b) und zur Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit (Studienphase 2) von Ciltacel zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens drei vorherige Therapielinien erhalten haben oder refraktär gegenüber einem PI und einem IMiD sind und deren vorherige Therapie einen PI, einen IMiD und einen CD38-Antikörper enthielt und die während oder innerhalb von zwölf Monaten nach der letzten Therapielinie eine Krankheitsprogression aufwiesen.

Die Studienphase 1b verfolgt das Ziel, die Zieldosierung von Ciltacel festzustellen. Entsprechend wird Ciltacel mittels einer gestaffelten Dosierungsstrategie verabreicht, welche basierend auf einer unmittelbaren Überwachung von Verträglichkeitsaspekten eine Dosis-De-Eskalation bzw. Dosis-Eskalation für nachfolgende Studienteilnehmer gemäß präspezifizierten Regeln erlaubt. Zur Etablierung der Zieldosierung von Ciltacel soll diese mindestens 24 Studienteilnehmern verabreicht werden, von denen weniger als 20% eine dosierungslimitierende Toxizität aufweisen.

In der Studienphase 2 wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Ciltacel in bestätigter Zieldosierung evaluiert. Als primärer Endpunkt ist die ORR definiert. Eine Übersicht über die in der Studie CARTITUDE-1 erhobenen, zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Ciltacel herangezogenen Endpunkte findet sich in Tabelle 4-4 in Abschnitt 4.2.5.2.2. Für alle Ansprechparameter, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben sowie alle Verträglichkeitsaspekte gehen Erhebungen der Studienphase 1b und der Studienphase 2 aller eingeschlossenen Studienteilnehmer gleichermaßen in die Auswertung ein. Patientenberichtete Instrumente werden für alle Studienteilnehmer erhoben, die in Studienphase 2 eingeschlossen werden.

Die Studie CARTITUDE-1 umfasst eine USA-Kohorte (Studienphase 1b und Studienphase 2) sowie eine Japan-Kohorte, die mittels Protokoll-Amendment vom 13. August 2019 für die Studienphase 2 ergänzt wurde.

LocoMMotion

Bei der Studie LocoMMotion handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Studie zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit des gängigen Therapiestandards in der Versorgungsrealität von Patienten mit rezidivierendem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens drei vorherige Therapielinien erhalten haben oder refraktär gegenüber einem PI und einem IMiD sind und deren vorherige Therapie einen PI, einen IMiD und einen CD38-Antikörper enthielt und die während oder nach der letzten Therapielinie eine Krankheitsprogression aufwiesen. Insgesamt spiegelt das Studiendesign der Studie LocoMMotion das Studiendesign der Studie CARTITUDE-1, um die Homogenität

beider Studien hinsichtlich Einschlusskriterien, Beobachtungsdauer und erhobener Endpunkte zu maximieren.

Die Studie umfasst eine Screening-Phase, eine Behandlungsphase und eine Follow-Up-Phase. Studienteilnehmer werden bis zum Tod oder bis zum Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was eher eintritt. Das Studienende ist definiert als 24 Monate, nachdem der letzte Studienteilnehmer die Behandlung gestartet hat.

4.3.2.2.2 Studienpopulation

CARTITUDE-1

In die Studie CARTITUDE-1 werden erwachsene Patienten mit einem Multiplen Myelom entsprechend den IMWG-Diagnosekriterien und einem ECOG-Performance Status von Grad 0 oder 1 eingeschlossen. Voraussetzung für den Studieneinschluss ist eine messbare Krankheitsaktivität, nachgewiesen mittels M-Protein (Serumkonzentration $\geq 1,0$ g/dL oder Urinkonzentration ≥ 200 mg/24 Stunden) oder Serum-Immunglobulin (freie Leichtketten ≥ 10 mg/dL und abnormales Kappa-Lambda-Ratio). Des Weiteren müssen Patienten mindestens drei vorherige Therapielinien erhalten haben oder zweifache Refraktärität gegenüber einem PI und einem IMiD zeigen. Zudem muss eine vorherige Exposition mit einem PI, einem IMiD und einem CD38-Antikörper erfolgt sein. Während oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten vorherigen Myelomtherapie muss eine dokumentierte Krankheitsprogression stattgefunden haben. Alternativ qualifiziert eine Krankheitsprogression innerhalb der letzten sechs Monate ohne zeitliche Assoziation zur letzten Therapielinie für den Studieneinschluss, sofern der Studienteilnehmer auf die letzte vorherige Myelomtherapie nicht angesprochen hat. Eine detaillierte Übersicht über alle Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1 findet sich in Anhang 4-E.

Die USA-Kohorte der Studie CARTITUDE-1 schließt N=35 Patienten in Studienphase 1b und N=78 Patienten in Studienphase 2 ein, die Japan-Kohorte der Studie CARTITUDE-1 schließt insgesamt N=13 Patienten in Studienphase 2 ein. Insgesamt umfasst die Studienpopulation N=126 Patienten. Um dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ciltacel zu entsprechen, wurden Patienten ausgeschlossen, die keine Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie aufweisen. Daraus resultiert für das vorliegende Dossier eine Analyse-Population der Studie CARTITUDE-1 von N=124 Patienten. In der resultierenden Analyse-Population sind N=112 Patienten aus der USA-Kohorte und N=12 Patienten aus der Japan-Kohorte eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer der Studie CARTITUDE-1 haben mindestens drei vorherige Therapielinien, einschließlich eines PI, eines IMiD und eines CD38-Antikörpers erhalten, sodass eine zusätzliche Berücksichtigung dieser Kriterien bei der Definition der Analyse-Population nicht notwendig ist.

Eine detaillierte Beschreibung der Charakteristika der Analyse-Population der Studie CARTITUDE-1 ist der Tabelle 4-29 zu entnehmen.

LocoMMotion

In die Studie LocoMMotion werden erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom entsprechend der IMWG-Diagnosekriterien und einem ECOG-Performance Status von Grad 0 oder 1 eingeschlossen. Voraussetzung für den Studieneinschluss ist eine messbare Krankheitsaktivität nachgewiesen mittels M-Protein (Serumkonzentration $\geq 1,0$ g/dL oder Urinkonzentration ≥ 200 mg/24 Stunden) oder Serum-Immunglobulin (freie Leichtketten ≥ 10 mg/dL und abnormales Kappa-Lambda-Ratio). Des Weiteren müssen Patienten mindestens drei vorherige Therapielinien einschließlich eines PI, eines IMiD und eines CD38-Antikörpers erhalten haben oder zweifache Refraktärität gegenüber einem PI und einem IMiD zeigen. Zudem muss eine vorherige Exposition mit einem PI, einem IMiD und einem CD38-Antikörper erfolgt sein. Während oder nach der letzten vorherigen Myelomtherapie muss eine dokumentierte Krankheitsprogression stattgefunden haben. Alternativ qualifiziert eine Krankheitsprogression innerhalb der letzten sechs Monate ohne zeitliche Assoziation zur letzten Therapielinie für den Studieneinschluss, sofern der Studienteilnehmer auf die letzte vorherige Myelomtherapie nicht angesprochen hat. Eine detaillierte Übersicht über alle Einschlusskriterien der Studie LocoMMotion befindet sich in Anhang 4-E.

Um dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ciltacel zu entsprechen, wurden Patienten ausgeschlossen, die keine Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie aufweisen. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die weniger als drei vorherige Therapielinien erhalten haben. Darüber hinaus wurde bei der Definition der Analyse-Population der Studie LocoMMotion berücksichtigt, dass die eingeschlossenen Patienten eine Behandlung erhalten haben, welche einer adäquaten Umsetzung der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Vergleichstherapie entspricht. Daraus resultiert für das vorliegende Dossier eine Analyse-Population der Studie LocoMMotion von N=174 Patienten.

Eine detaillierte Beschreibung der Charakteristika der Studienpopulation der Studie LocoMMotion ist der nachstehenden Tabelle 4-29 zu entnehmen.

Gegenüberstellung der Charakteristika der Analyse-Populationen

Die Analyse-Populationen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion weisen grundsätzlich eine hohe Vergleichbarkeit auf. Den Studien liegen dieselben Einschlusskriterien (siehe Anhang 4-E) zugrunde. Zudem sind beide Studienpopulationen auf das Anwendungsgebiet zugeschnitten.

Aus den spezifischen Behandlungsmodalitäten (siehe auch Modul 2) von Ciltacel sowie den Vorgaben des Labels, ergeben sich zwei Anforderungen an die Zielpopulation: Erstens bedingt die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie einen guten biologischen Allgemeinzustand. Zweitens erfordert das Label bereits bis in die mindestens vierte Behandlungslinie fortgeschrittene Patienten. Aus der Kombination dieser beiden Anforderungen wird eine Zielpopulation charakterisiert welche die versorgungs- und damit bewertungsrelevante Population von Patienten, die für eine CAR-T Therapie geeignet sind, widerspiegelt (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1 Charakterisierung der Zielpopulation). Auf die Besonderheiten bei

der Auswahl geeigneter Patienten wird auch in behördlich genehmigtem Schulungsmaterial hingewiesen. Ciltacel darf nur in qualifizierten und zertifizierten Zentren verabreicht werden. Der Zertifizierungsprozess umfasst als Auflage der Zulassung durch die europäische Arzneimittelkommission die Bereitstellung des Schulungsmaterials (9). Die spezifischen Merkmale spiegeln sich in den Patientencharakteristika der Studie CARTITUDE-1 wider. Die Studie LocoMMotion umfasst währenddessen ein Patientenkollektiv, welches ausschließlich die Anforderungen des zugelassenen Anwendungsgebietes berücksichtigt. Die individuell zu beurteilende medizinische Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie ist hiervon nicht zwangsläufig abgedeckt, sodass Strukturungleichheiten hinsichtlich spezieller Patientencharakteristika erwartbar sind.

Bei der Gegenüberstellung der Patientencharakteristika der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion wird ersichtlich, in welchen Parametern Abweichungen vorliegen. Patienten in der Studie CARTITUDE-1 weisen einen besseren Allgemeinzustand (ECOG Performance Status 0: 51,6% in CARTITUDE-1 vs. 25,3% in LocoMMotion) auf und sind tendenziell jünger (mittleres Alter 62 Jahre vs. 67 Jahre in der Studie LocoMMotion). Gleichzeitig sind sie stärker vorbehandelt (mindestens fünf vorherige Therapielinien: 67,8% in CARTITUDE-1 vs. 48,3% in LocoMMotion) und sind aufgrund hoher Mutationsneigung vielfach refraktär (fünffach-refraktär: 45,1% in CARTITUDE-1 vs. 16,7% in LocoMMotion).

Wie in Abschnitt 4.2.5.6.1 beschrieben, ist es zur Quantifizierung des Therapieeffektes notwendig festzustellen, welche Charakteristika relevante Confounder für die vergleichende Analyse darstellen, denn im Hinblick auf diese Charakteristika ist die Herstellung einer Strukturgleichheit zwischen den Gruppen durch Adjustierung vorzunehmen. Die systematische Identifikation der Confounder ist in Abschnitt 4.3.2.2.2.6.2 beschrieben. Im Rahmen der Adjustierung ist zu berücksichtigen, dass sich der interessierende Vergleich im Rahmen der Nutzenbewertung auf die Zielpopulation von Ciltacel bezieht. Entsprechend wird die Propensity Score-basierte Gewichtung gemäß des ATT-Ansatzes als bevorzugte Adjustierungsmethode herangezogen, da hier der Kontrollarm (Studie LocoMMotion) dem Interventionsarm (CARTITUDE-1) angepasst wird. Im Sinne der Emulierung einer Zielstudie wird somit eine Analyse-Population generiert, welche innerhalb einer theoretisch konzipierten RCT mit Ciltacel eingeschlossen worden wäre.

Tabelle 4-29: Charakteristika der Analyse-Populationen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

		CARTITUDE-1	LocoMMotion
		N = 124	N = 174
Demografische Charakteristika			
Alter (Jahre)	<65 Jahre	78 (62,9%)	67 (38,5%)
	65-75 Jahre	37 (29,8%)	83 (47,7%)

	>75 Jahre	9 (7,3%)	24 (13,8%)
	Mittelwert (SD), Jahre	61,65 (9,00)	66,70 (9,22)
Geschlecht	Männlich	71 (57,3%)	98 (56,3%)
	Weiblich	53 (42,7%)	76 (43,7%)
Abstammung	Weiß	82 (66,1%)	131 (75,3%)
	Andere	32 (25,8%)	6 (3,4%)
	Keine Angabe	10 (8,1%)	37 (21,3%)
Erkrankungsspezifische Charakteristika			
ECOG Performance Status	0	64 (51,6%)	44 (25,3%)
	1	60 (48,4%)	130 (74,7%)
ISS ^a	I	66 (53,2%)	52 (29,9%)
	II	35 (28,2%)	44 (25,3%)
	III	15 (12,1%)	56 (32,2%)
	<i>Unbekannt</i>	8 (6,5%)	22 (12,6%)
Myelom-Typ	IgG	75 (60,5%)	62 (35,6%)
	IgA	13 (10,5%)	18 (10,3%)
	Leichtketten	25 (20,2%)	22 (12,6%)
	Andere	11 (8,9%)	48 (27,6%)
	<i>Unbekannt</i>	0 (0,0%)	24 (13,8%)
Zytogenetisches Risiko	Hohes Risiko	32 (25,8%)	52 (29,9%)
	Standardrisiko	74 (59,7%)	56 (32,2%)
	<i>Unbekannt</i>	18 (14,5%)	66 (37,9%)
Anteil Plasmazellen im Knochenmark ^a	≤30%	65 (52,4%)	41 (23,6%)
	>30% bis <60%	18 (14,5%)	11 (6,3%)
	≥60%	29 (23,4%)	15 (8,6%)
	<i>Unbekannt</i>	12 (9,7%)	107 (61,5%)
Anzahl Knochenläsionen ^a	Keine	36 (29,0%)	13 (7,5%)
	1-3	26 (21,0%)	19 (10,9%)
	4-10	17 (13,7%)	25 (14,4%)
	>10	42 (33,9%)	36 (20,7%)
	<i>Unbekannt</i>	3 (2,4%)	81 (46,6%)
	Ja	15 (12,1%)	25 (14,4%)

Extramedulläre Erkrankung ^a	Nein	109 (87,9%)	149 (85,6%)
Typ der messbaren Erkrankung	Nur Serum	59 (47,6%)	84 (48,3%)
	Serum und Urin	8 (6,5%)	11 (6,3%)
	Nur Urin	17 (13,7%)	14 (8,0%)
	Freie Leichtketten	39 (31,5%)	65 (37,4%)
	Unbekannt	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Kreatinin Clearance	<60 ml/min/1.73 m ²	23 (18,5%)	63 (36,2%)
	60-90 ml/min/1.73 m ²	44 (35,5%)	58 (33,3%)
	>90 ml/min/1.73 m ²	57 (46,0%)	42 (24,1%)
	Unbekannt	0 (0,0%)	11 (6,3%)
Albumin	<3,5 g/dl	31 (25,0%)	44 (25,3%)
	≥3,5 g/dl	93 (75,0%)	103 (59,2%)
	Mittelwert (SD), g/dl	3,73 (0,53)	3,69 (0,55)
	Unbekannt	0 (0,0%)	27 (15,5%)
Beta-2-Mikroglobulin	<3,5 mg/l	16 (12,9%)	42 (24,1%)
	3,5-5,5 mg/l	9 (7,3%)	22 (12,6%)
	>5,5 mg/l	2 (1,6%)	29 (16,7%)
	Unbekannt	97 (78,2%)	81 (46,6%)
	Mittelwert (SD), mg/l	3,38 (1,76)	6,56 (9,67)
LDH	<280 U/l	100 (80,6%)	87 (50,0%)
	≥280 U/l	24 (19,4%)	49 (28,2%)
	Unbekannt	0 (0,0%)	38 (21,8%)
	Mittelwert (SD), U/l	251,28 (159,69)	342,69 (371,53)
Hämoglobin	<12 g/dl	91 (73,4%)	120 (69,0%)
	≥12 g/dl	33 (26,6%)	46 (26,4%)
	Unbekannt	0 (0,0%)	8 (4,6%)
	Mittelwert (SD), g/l	108,27 (16,62)	105,97 (22,12)
Thrombozyten	<150.000 / µl	53 (42,7%)	92 (52,9%)
	≥150.000 / µl	71 (57,3%)	78 (44,8%)
	Unbekannt	0 (0,0%)	4 (2,3%)
	Mittelwert (SD), µl	169,45 (74,21)	148,44 (90,65)
Leukozyten	<4 nl	49 (39,5%)	68 (39,1%)

	≥4 nl	75 (60,5%)	102 (58,6%)
	Unbekannt	0 (0,0%)	4 (2,3%)
	Mittelwert (SD), nl	4,56 (1,80)	4,98 (2,69)
AST	Mittelwert (SD), U/l	24,20 (12,42)	26,24 (15,76)
ALT	Mittelwert (SD), U/l	21,29 (22,41)	20,63 (13,52)
Herzvorererkrankung	Ja	28 (22,6%)	36 (20,7%)
	Nein	96 (77,4%)	138 (79,3%)
Kalzium	<2,6 mmol/l	110 (88,7%)	120 (69,0%)
	≥2,6 mmol/l	14 (11,3%)	33 (19,0%)
	Unbekannt	0 (0,0%)	21 (12,1%)
	Mittelwert (SD), mmol/l	2,39 (0,16)	3,31 (10,08)
CRP	Mittelwert (SD), mg/l	13,43 (30,92)	18,58 (27,09)
Zeit seit Diagnose	Median (Spannweite), Monate	5,7 (1; 18,2)	6,5 (1,5; 22,8)
Therapiehistorie			
Anzahl vorheriger Therapielinien	3	22 (17,7%)	38 (21,8%)
	4	18 (14,5%)	52 (29,9%)
	5	26 (21,0%)	31 (17,8%)
	≥6	58 (46,8%)	53 (30,5%)
Vorherige autologe Stammzelltransplantation (ASZT)	Ja	108 (87,1%)	112 (64,4%)
	Nein	16 (12,9%)	62 (35,6%)
Vorherige allogene Stammzelltransplantation	Ja	11 (8,9%)	8 (4,6%)
	Nein	113 (91,1%)	166 (95,4%)
Zeit seit ASZT	Median (Spannweite), Monate	58,6 (8,2; 200,0)	65,3 (13,0; 237,8)
Durchschnittliche mediane Dauer der vorherigen Therapielinien (Quartile)	<8 Monate	31 (25,0%)	16 (9,2%)
	8-12 Monate	32 (25,8%)	42 (24,1%)
	12-18 Monate	30 (24,2%)	49 (28,2%)
	>18 Monate	31 (25,0%)	67 (38,5%)
	Median (Spannweite), Monate	12 (2,3; 33,7)	15,6 (3,3; 65,2)
	<PR	80 (64,5%)	85 (48,9%)

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

Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie	PR/VGPR	32 (25,8%)	62 (35,6%)
	≥CR	5 (4,0%)	8 (4,6%)
	Unbekannt	7 (5,6%)	19 (10,9%)
Refraktäritätstatus	≤dreifach	26 (21,0%)	89 (51,1%)
	vierfach	42 (33,9%)	56 (32,2%)
	≥fünffach	56 (45,1%)	29 (16,7%)
Refraktär gegenüber	PI	114 (91,9%)	141 (81,0%)
	IMiD	122 (98,4%)	166 (95,4%)
	CD38 Antikörper	121 (97,6%)	168 (96,6%)
	PI und IMiD	113 (91,1%)	136 (78,2%)
	PI und IMiD und CD38-Antikörper	110 (88,7%)	131 (75,3%)
	min. zwei PI und min. zwei IMiD und CD38-Antikörper	56 (45,2%)	29 (16,7%)
	Bortezomib	84 (67,7%)	103 (59,2%)
	Carfilzomib	84 (67,7%)	60 (34,5%)
	Ixazomib	36 (29,0%)	27 (15,5%)
	Lenalidomid	106 (85,5%)	150 (86,2%)
	Pomalidomid	102 (82,3%)	86 (49,4%)
	Thalidomid	10 (8,1%)	24 (13,8%)
	Daratumumab	119 (96,0%)	165 (94,8%)
	Isatuximab	7 (5,6%)	3 (1,7%)
	Elotuzumab	31 (25,0%)	23 (13,2%)
Panobinostat	11 (8,9%)	0 (0,0%)	

a: Wenn die Variable in der Studie CARTITUDE-1 aus medizinischen Gründen zum Zeitpunkt der Infusion anstatt zu Apherese erhoben wurden, wird diese Erhebung zur Darstellung der Patientencharakteristika zu Baseline herangezogen

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CRP: C-reaktives Protein; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; IMiD: Immunomodulatory imide Drug; ISS: International Staging System; LDH: Lactatdehydrogenase; LocoMMotion; PI: Proteasom-Inhibitor; PR: Partial Response (teilweises Ansprechen); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); VGPR: Very Good Partial Response (sehr gutes teilweises Ansprechen)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

4.3.2.2.3 Intervention

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Gruppe 1	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Studien zu Ciltacel		
CARTITUDE-1	Entnahme mononuklearer peripherer Blutzellen zur Herstellung von Ciltacel	<u>Apherese</u> Optional begleitende Therapie mit Standardtherapien zur unterstützenden Behandlung
		<u>Überbrückungsphase</u> Optional begleitende Therapie mit Standardtherapien zur unterstützenden Behandlung Zur Aufrechterhaltung der Krankheitsstabilität bis zur Verfügbarkeit von Ciltacel nach individueller Beurteilung Überbrückungstherapie
	300 mg/m ² Cyclophosphamid i.v. und 30 mg/m ² Fludarabin i.v. täglich für 3 Tage	<u>Konditionierungsphase</u> Optional begleitende Therapie mit Standardtherapien zur unterstützenden Behandlung
	Studienphase 1b: Einmalige Infusion von Ciltacel 5-7 Tage nach Start der Konditionierungstherapie in der Zieldosierung 0,75 x 10 ⁶ CAR- positive lebensfähige T-Zellen/kg (Range: 0,5-1,0 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg) und maximaler absoluter Dosierung von 1,0 x 10 ⁸ CAR- positive lebensfähige T-Zellen, was der gewicht-adjustierten Dosierung für ein Körpergewicht von 100 kg entspricht - Mögliche Dosis-De-Eskalation zu 0,3 x 10 ⁶ Zellen/kg (Range: 0,1-0,5 x 10 ⁶ Zellen/kg) inkl. entsprechender Anpassung der maximalen absoluten	<u>Infusion (Tag 1)</u> Optional begleitende Therapie mit Standardtherapien zur unterstützenden Behandlung

<p>Dosierung für nachfolgende Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mögliche Dosis-Eskalation bis zur maximal 3-fache der initialen Zieldosierung überschreiten (2,25 x 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg [Range: ± 30%]) für nachfolgende Studienteilnehmer <p>Studienphase 2: Einmalige Infusion von Ciltacel 5-7 Tage nach Start der Konditionierungstherapie in der in der Studienphase 1b bestätigten Zieldosierung</p> <p style="text-align: center;"><u>Post-Infusion-Phase (Tag 1 bis 100)</u></p> <p style="text-align: right;">Optional begleitende Therapie mit Standardtherapien zur unterstützenden Behandlung</p> <p style="text-align: center;"><u>Post-Behandlung-Phase (Tag 101 bis Studienende)</u></p> <p style="text-align: right;">Optional begleitende Therapie mit Standardtherapien zur unterstützenden Behandlung</p>		
Studien zur patientenindividuellen Therapie		
LocoMMotion	Myelomtherapie entsprechend dem gängigen Standard in der Versorgungsrealität und der patientenindividuellen Therapiesituation.	Optional jegliche Begleitmedikation, die gemäß Therapiestandard in der Versorgungsrealität zur Verfügung steht.
Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigen Rezeptor; etc.: et cetera; i.v.: intravenös; inkl.: inklusive; z. B.: zum Beispiel		

CARTITUDE-1

Ciltacel wird aus mononuklearen peripheren Blutzellen des Patienten hergestellt, die mittels Apherese gewonnen werden. In der Studie CARTITUDE-1 werden alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn einer Apherese unterzogen. Die Bereitstellungszeit von Ciltacel beträgt ungefähr vier Wochen. Während dieser Phase kann nach individueller Beurteilung zur Aufrechterhaltung der Krankheitsstabilität bis zur Verfügbarkeit von Ciltacel eine Überbrückungstherapie mit PI, IMiD und/oder CD38-Antikörpern allein oder in Kombination verabreicht werden. Sobald Ciltacel zur Infusion bereitsteht, wird eine dreitägige Konditionierungstherapie mit 300 mg/m² Cyclophosphamid i.v. und 30 mg/m² Fludarabin i.v. eingeleitet. Ciltacel wird als einmalige Infusion fünf bis sieben Tage nach Start der Konditionierungstherapie verabreicht.

Die Studienphase 1b der Studie CARTITUDE-1 dient der Feststellung der Zieldosierung von Ciltacel. Hierfür wird Ciltacel entsprechend einer gestaffelten Dosierungsstrategie verabreicht. Die initiale Zieldosierung von Ciltacel beträgt $0,75 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg (Range: $0,5-1,0 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg) mit einer maximalen absoluten Dosierung von $1,0 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen, was der gewicht-adjustierten Dosierung für ein Körpergewicht von 100 kg entspricht.

Eine Dosis-De-Eskalation für nachfolgende Studienteilnehmer wird vorgenommen, sofern mehr als eine dosierungslimitierende Toxizität unter den ersten sechs Studienteilnehmern innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 21 Tagen nach Infusion festgestellt wurde. Im Weiteren erfolgt eine Evaluation im Hinblick auf eine notwendige Dosis-De-Eskalation zunächst immer nachdem jeweils sechs Studienteilnehmer eine 21-tägige Beobachtungszeitraum nach Infusion abgeschlossen haben. Nachdem insgesamt 24 Studienteilnehmer evaluiert wurden, erfolgt eine Evaluation im Hinblick auf eine notwendige Dosis-De-Eskalation immer nachdem jeweils zwölf Studienteilnehmer die 21-tägigen Beobachtungszeitraum nach Infusion abgeschlossen haben. Für die Dosis-De-Eskalation ist die Reduktion der Zieldosierung auf $0,3 \times 10^6$ Zellen/kg (Range: $0,1-0,5 \times 10^6$ Zellen/kg) inklusive entsprechender Reduktion der maximalen absoluten Dosierung vorgesehen.

Eine Dosis-Eskalation für nachfolgende Studienteilnehmer kann in Betracht gezogen werden, sofern für weniger als 20% der bislang behandelten Studienteilnehmer eine dosierungslimitierende Toxizität auftrat. Für die Entscheidung werden alle verfügbaren Daten zu Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und vorläufigen Wirksamkeit berücksichtigt. Die maximale Dosierung darf nicht das 3-fache der initialen Zieldosierung überschreiten ($2,25 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg [Range: $\pm 30\%$]) inklusive entsprechender Erhöhung der maximalen absoluten Dosierung. Nach Dosis-Eskalation gelten die zuvor beschriebenen Kriterien zur Dosis-De-Eskalation zurück zu $0,75 \times 10^6$ Zellen/kg.

In Studienphase 2 der Studie CARTITUDE-1 wird Ciltacel in der zuvor etablierten Zieldosierung verabreicht. Als Zieldosierung wird diejenige Dosierung festgelegt, die im Phase 1b Teil der Studie mindestens 24 Studienteilnehmern verabreicht wurde, von denen weniger als 20% eine dosierungslimitierende Toxizität zeigten. Sollte mehr als eine Dosierung dieses Kriterium erfüllen, wird die vorläufige ORR in der Entscheidung berücksichtigt.

LocoMMotion

Bei der Studie LocoMMotion handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie. Studienteilnehmer erhalten Myelomtherapien entsprechend dem gängigen Therapiestandard in der Versorgungsrealität. Die Teilnahme an der Studie soll keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung des behandelnden Arztes haben. Damit wird sichergestellt, dass Patienten entsprechend dem Versorgungsstandard in ihren Zentren behandelt werden.

Nach Zuschnitt auf das zugelassenen Anwendungsgebietes von Ciltacel umfasst die Studienpopulation N=214 Patienten, welche mit 68 verschiedenen Therapieregimen behandelt

wurden. Davon stellen 47 Therapieregime eine adäquate Umsetzung der in Kapitel 4.2.1 beschriebenen Vergleichstherapie dar, diese sind in Tabelle 4-31 dargestellt. Lediglich Patienten, die mit einem dieser 47 Therapieregime behandelt wurden, gehen in die Analyse ein. Daher umfasst die Analyse-Population der Studie LocoMMotion N=174 Patienten. Eine vollständige Liste aller Therapieregime, die in der Analyse-Population der Studie LocoMMotion eingesetzt wurden, ist in Tabelle 4-31 dargestellt.

Tabelle 4-31: Therapieregime in der Analyse-Population der Studie LocoMMotion

Therapieregime	Anzahl der behandelten Patienten
Bortezomib-Cisplatin-Cyclophosphamid-Doxorubicin-Etoposid	2
Bortezomib-Cisplatin-Cyclophosphamid-Etoposid-Dexamethason	1
Bortezomib-Cyclophosphamid	1
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	2
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Doxorubicin-Etoposid	1
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Etoposid-Thalidomid	1
Bortezomib-Doxorubicin-Dexamethason	5
Bortezomib-Melphalan-Prednison	1
Bortezomib-Panobinostat-Dexamethason	11
Carfilzomib-Cisplatin-Cyclophosphamid-Etoposid-Thalidomid	1
Carfilzomib-Cyclophosphamid	1
Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	6
Carfilzomib-Cyclophosphamid-Thalidomid-Dexamethason	1
Carfilzomib-Dexamethason	26
Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason	2
Cyclophosphamid	2
Cyclophosphamid-Cisplatin-Doxorubicin-Etoposid	2
Cyclophosphamid-Cisplatin-Doxorubicin-Etoposid-Dexamethason	3
Cyclophosphamid-Cisplatin-Etoposid-Thalidomid-Dexamethason	1
Cyclophosphamid-Dexamethason	4
Cyclophosphamid-Doxorubicin-Vincristin-Dexamethason	1
Cyclophosphamid-Ixazomib-Dexamethason	1
Cyclophosphamid-Ixazomib-Pomalidomid-Dexamethason	1
Cyclophosphamid-Pomalidomid-Dexamethason	24
Cyclophosphamid-Prednison	1

Cyclophosphamid-Thalidomid-Dexamethason	1
Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid	2
Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason	3
Daratumumab-Carfilzomib-Cisplatin-Cyclophosphamid-Etoposid	2
Daratumumab-Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	1
Daratumumab-Carfilzomib-Dexamethason	2
Daratumumab-Cyclophosphamid-Doxorubicin-Lenalidomid-Dexamethason	1
Daratumumab-Cyclophosphamid-Lenalidomid	1
Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason	1
Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason	3
Elotuzumab-Lenalidomid-Dexamethason	3
Elotuzumab-Pomalidomid-Dexamethason	5
Ixazomib-Lenalidomid-Dexamethason	12
Lenalidomid-Dexamethason	5
Melphalan	2
Melphalan-Busulfan-Dexamethason	1
Melphalan-Dexamethason	3
Melphalan-Lenalidomid-Dexamethason	1
Melphalan-Lenalidomid-Prednison-Dexamethason	1
Melphalan-Prednison	2
Pomalidomid-Bortezomib-Dexamethason	1
Pomalidomid-Dexamethason	19
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)	

4.3.2.2.4 Studiendauer und Behandlungsphasen

CARTITUDE-1

Die Studie CARTITUDE-1 umfasst die Studienphase 1b sowie die Studienphase 2.

Die Studienphase 1b gilt als abgeschlossen, sobald die Zieldosierung von Ciltacel bestätigt ist. Die Festlegung der Zieldosierung erfolgt, sobald Ciltacel mindestens 24 Studienteilnehmern in dieser Dosierung verabreicht wurde, von denen weniger als 20% eine dosierungslimitierende Toxizität zeigten.

Die Studienphase 2 ist 24 Monate, nachdem der letzte Studienteilnehmer die initiale Verabreichung von Ciltacel erhalten hat, abgeschlossen. Das Ende der Studienphase 2 ist

gleichzeitig das Ende der Studie. Die Japan-Kohorte läuft zeitversetzt zur USA-Kohorte, daher ist das Studienende für beide Kohorten individuell definiert.

Studienteilnehmer werden nach einer bis zu 28-tägigen Screening-Phase einer Apherese unterzogen. Als Baseline ist der Zeitpunkt der Apherese definiert. Während der Herstellung von Ciltacel aus den entnommenen, patienteneigenen mononuklearen peripheren Blutzellen wird, sofern notwendig, eine Überbrückungstherapie verabreicht. Unmittelbar vor der Behandlung mit Ciltacel beginnt die Konditionierungsphase entsprechend den Angaben in der Fachinformation. Auf die Infusion mit Ciltacel folgt eine Post-Infusionsphase von 100 Tagen, an welche sich eine Post-Behandlungsphase bis Studienende anschließt.

Für die gemeinsame Betrachtung der Studienphasen 1b und 2 in der USA-Kohorte der Studie CARTITUDE-1 sind drei präspezifizierte Datenschnitte für die Analyse der Endpunkte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vorgesehen: Die erste Interimsanalyse erfolgt sechs Monate und die zweite Interimsanalyse zwölf Monate, nachdem der letzte Studienteilnehmer in der USA-Kohorte die Infusion mit Ciltacel erhalten hat. Die finale Analyse erfolgt zu Studienende der USA-Kohorte.

Für die Japan-Kohorte ist ein separater Datenschnitt präspezifiziert. Die erste Interimsanalyse erfolgt sechs Monate, nachdem der letzte Studienteilnehmer in der Japan-Kohorte die Infusion mit Ciltacel erhalten hat. Zusätzlich erfolgt eine finale Analyse der Japan-Kohorte zu Studienende als gemeinsame Auswertung mit der USA-Kohorte, 24 Monate, nachdem der letzte Studienteilnehmer in der Japan-Kohorte die Infusion mit Ciltacel erhalten hat.

Initiiert wurde die Studie CARTITUDE-1 am 5. Juli 2018 (Datum der ersten Unterzeichnung der Einwilligungserklärung). Die Behandlungsphase begann in der USA-Kohorte am 27. August 2018 (Datum der ersten Infusion mit Ciltacel). Die Behandlungsphase in der Japan-Kohorte begann am 10. März 2020.

Im vorliegenden Dossier werden für die USA-Kohorte der Studie CARTITUDE-1 (Studienphase 1b und 2) Daten der finalen Analyse dargestellt. Der finale Datenschnitt (Clinical Cut-Off) erfolgte am 11. Januar 2022, der Datenbankschluss (Data Base Lock, DBL) am 10. Februar 2022. Zuvor wurden drei Interimsanalysen der USA-Kohorte durchgeführt. Für die Japan-Kohorte der Studie CARTITUDE-1 werden im vorliegenden Dossier Daten der finalen Analyse dargestellt. Der finale Datenschnitt erfolgte am 23. August 2022 mit Datenbankschluss am 10. Oktober 2022. Zuvor wurde eine Interimsanalyse der japanischen Kohorte durchgeführt.

Die medianen Beobachtungsdauern in der Studie CARTITUDE-1 je Endpunkt sind in Tabelle 4-32 angegeben.

LocoMMotion

Studienteilnehmer werden nach einer bis zu 28-tägigen Screening-Phase mit einer in der Versorgungsrealität etablierten Myelomtherapie behandelt. Als Baseline ist der Zeitpunkt der

ersten Verabreichung einer neu-initiierten Myelomtherapie nach Screening definiert. Die anschließende Behandlungsphase dauert bis zur Progression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie inkl. 30-tägiger Nachbeobachtung nach Behandlungsende. Im Anschluss erfolgt eine Follow-Up-Phase bis Studienende.

Das Studienende ist definiert als 24 Monate, nachdem der letzte Studienteilnehmer die Studienmedikation initiiert hat.

Für die Studie LocoMMotion ist eine finale Analyse zu Studienende vorgesehen. Periodische und zusätzliche Interimsanalysen sind gemäß Protokoll möglich (60).

Initiiert wurde die Studie LocoMMotion am 2. August 2019 (Datum der ersten Unterzeichnung der Einwilligungserklärung).

Im vorliegenden Dossier werden für die Studie LocoMMotion Daten der vierten Interimsanalyse dargestellt. Der Datenschnitt (Clinical Cut-Off) erfolgte am 2. November 2021. Die finale Analyse steht aus, laut clinicaltrials.gov erfolgte die letzte Untersuchung des letzten Patienten am 4. November 2022 (57).

Die medianen Beobachtungsdauern in der Studie LocoMMotion je Endpunkt sind in Tabelle 4-32 angegeben.

Details zu allen durchgeführten Analysen der Hauptkohorte und der japanischen Kohorte der Studie CARTITUDE-1 sowie der Studie LocoMMotion sind Tabelle 4-33 zu entnehmen.

Tabelle 4-32: Mediane Beobachtungsdauer je Endpunkt in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Endpunktkategorie	CARTITUDE-1 Median (Monate)	LocoMMotion Median (Monate)
Gesamtüberleben	28,55	16,76
PFS und Ansprechen	28,32	14,29
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	28,55	17,17
Patientenberichtete Endpunkte	22,08	8,03
Verträglichkeit (Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), UE von besonderem Interesse außer Sekundärmalignome)	4,72	3,94
Verträglichkeit (Schwerwiegende UE, Sekundärmalignome)	28,55	3,943
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis		

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Tabelle 4-33: Detailangaben zu durchgeführten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Studien	Studienbeginn	Beginn Behandlungsphase	Interimsanalysen	Finale Analyse
Studien zu Ciltacel				
CARTITUDE-1	5. Juli 2018			
<i>USA-Kohorte</i>		27. August 2018	<p><i>1. Interimsanalyse:</i> 1. September 2020 (Datenschnitt) 30. September 2020 (DBL)</p> <p><i>2. Interimsanalyse:</i> 11. Februar 2021 (Datenschnitt) 16. März 2021 (DBL)</p> <p><i>3. Interimsanalyse:</i> 22. Juli 2021 (Datenschnitt) 24. August 2021 (DBL)</p>	11. Januar 2022 (Datenschnitt) 10. Februar 2022 (DBL)
<i>Japan-Kohorte</i>		10. März 2020	<p><i>1. Interimsanalyse:</i> 11. Februar 2021 (Datenschnitt) 16. März 2021 (DBL)</p>	23. August 2022 (Datenschnitt) 10. Oktober 2022 (DBL)

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

Studien zur patientenindividuellen Therapie				
LocoMMotion	2. August 2019		<p><i>1. Interimsanalyse:</i> 4. November 2020 (Datenschnitt)</p> <p><i>2. Interimsanalyse:</i> 9. März 2021 (Datenschnitt)</p> <p><i>3. Interimsanalyse:</i> 21. Mai 2021 (Datenschnitt)</p> <p><i>4. Interimsanalyse:</i> 2. November 2021 (Datenschnitt)</p>	Letzter Patient, letzte Untersuchung: 4. November 2022 ^a
<p>a: Studienende gemäß clinicaltrials.gov (57)</p> <p>Abkürzungen: DBL: Data Base Look; USA: United States of America (Vereinigte Staaten)</p>				

4.3.2.2.2.5 Endpunkte

CARTITUDE-1

In der Studie CARTITUDE-1 ist als primärer Endpunkt die ORR definiert. Daneben wurden patientenrelevante sowie klinisch relevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben, welche im vorliegenden Dossier umfassend dargestellt werden.

Eine Übersicht über die in der Studie CARTITUDE-1 erhobenen und im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-4 in Abschnitt 4.2.5.2.2. Die Beschreibung der Operationalisierung sowie die Einordnung der Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.2 und 4.3.2.3.3.

LocoMMotion

In der Studie LocoMMotion ist als primärer Endpunkt die ORR definiert. Daneben wurden patientenrelevante sowie klinisch relevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben, welche im vorliegenden Dossier umfassend dargestellt werden.

Eine Übersicht über die in der Studie LocoMMotion erhobenen und im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-4 in Abschnitt 4.2.5.2.2. Die Beschreibung der Operationalisierung sowie die Einordnung der Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.2 und 4.3.2.3.3.

4.3.2.2.2.6 Umsetzung der Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung

4.3.2.2.2.6.1 Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung

In der folgenden Tabelle 4-34 wird die Umsetzung der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im *Rapid Report Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V* definierten Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung im Rahmen des indirekten Vergleichs der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion entlang der in Abschnitt 4.2.5.6.1 benannten Kriterien evaluiert.

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

Tabelle 4-34: Kriterien zur Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung (Zielstudie) aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Protokollkomponente	CARTITUDE-1	LocoMMotion
Einschlusskriterien	- Details vergl. Anhang 4-E <i>CARTITUDE-1-spezifische Einschlusskriterien</i> 1. Krankheitsprogression während oder innerhalb von zwölf Monaten nach der letzten Therapielinie 2. Spezifizierte Schwellenwerte für Laborparameter 3. Vorgeschriebene Methoden zur Empfängnisverhütung	- Details vergl. Anhang 4-E <i>LocoMMotion-spezifische Einschlusskriterien</i> 1. Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapielinie (ohne zeitliche Beschränkung)
	<u>Einordnung:</u> 1. Analyse-Populationen umfassen gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet Patienten, die eine Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapielinie aufweisen 2. Schwellenwerte für Laborparameter der Studie CARTITUDE-1 in der Studie LocoMMotion aufgrund des nicht-interventionellen Designs nicht umsetzbar; keine Auswirkungen auf das eingeschlossene Patientenkollektiv 3. Vorschriften zur Empfängnisverhütung der Studie CARTITUDE-1 in der Studie LocoMMotion aufgrund des nicht-interventionellen Designs nicht umsetzbar; keine Auswirkungen auf das eingeschlossene Patientenkollektiv	
	<u>Fazit:</u> Die Einschlusskriterien sind weitestgehend identisch und bilden die Einschlusskriterien der Zielstudie ab.	
Zu untersuchende Behandlungen	- Ciltacel	- Patientenindividuelle Therapie (siehe Tabelle 4-30 in 4.3.2.2.2.3)
	<u>Einordnung:</u> (entfällt)	
	<u>Fazit:</u> In beiden Behandlungsgruppen wurde die zu untersuchende Behandlung wie für die Zielstudie erforderlich umgesetzt.	
Behandlungszuweisung	- Keine Behandlungszuweisung	- Keine Behandlungszuweisung
	<u>Einordnung:</u>	

	<i>(entfällt)</i>	
	<p><u>Fazit:</u> Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht per Randomisierung gewährleistet. Relevante Confounder werden systematisch identifiziert damit die angestrebte Strukturgleichheit der Zielstudie mittels Adjustierung nachgebildet werden kann.</p>	
<p>Beobachtungsdauer (einschließlich eindeutiger Definition des Beobachtungsbeginns)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Screening: bis zu 28 Tage vor Apherese - Baseline: Zeitpunkt der Apherese^a - Beobachtungsbeginn: Zeitpunkt der Apherese (Gesamtüberleben, Progressions- und Ansprechendpunkte, Verträglichkeitsendpunkte); Zeitpunkt des Screenings (patientenberichtete Endpunkte) - Beobachtungsdauer: bis Studienende (Gesamtüberleben, Progressions- und Ansprechendpunkte); bis zur Initiation einer nachfolgenden Myelomtherapie (patientenberichtete Endpunkte)^c; bis 100 Tage nach Verabreichung von Ciltacel (Verträglichkeitsendpunkte)^b - Studiendauer: zwei Jahre nach Verabreichung von Ciltacel an letzten Studienteilnehmer 	<ul style="list-style-type: none"> - Screening: bis zu 28 Tage vor erster Verabreichung der Studienmedikation - Baseline: Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation^a - Beobachtungsbeginn: Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation - Beobachtungsdauer: bis Studienende (Gesamtüberleben, Progressions- und Ansprechendpunkte, patientenberichtete Endpunkte)^c; bis 30 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikation (Verträglichkeitsendpunkte) - Studiendauer: zwei Jahre nachdem letzter Studienteilnehmer Studienmedikation initiiert hat
	<p><u>Einordnung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Definitionen der Indexzeitpunkte und die Zuordnungen der Erhebungszeitpunkte beider Studien für die jeweiligen Endpunktkategorien kann Abschnitt 4.2.5.6.3.3 entnommen werden. 	
	<p><u>Fazit:</u> Beobachtungsbeginn und -dauer sind präzise definiert und geeignet, um den angestrebten Erhebungszeitraum der Endpunkte der Zielstudie abzubilden.</p>	
<p>Prädefinierte Endpunkte</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalität: Gesamtüberleben - Morbidität: <ul style="list-style-type: none"> - Progressions- und Ansprechendpunkte (Progressionsfreies Überleben, Ansprechraten, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, [mittels IMWG-Kriterien]) 	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalität: Gesamtüberleben - Morbidität: <ul style="list-style-type: none"> - Progressions- und Ansprechendpunkte (Progressionsfreies Überleben, Ansprechraten, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, [mittels IMWG-Kriterien])

	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen, PGIS^d, PGIC^d) - Verträglichkeit: Hauptkategorien UE, Darstellung UE nach MedDRA SOC und PT, UE von besonderem Interesse 	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen) - Verträglichkeit: Hauptkategorien UE, Darstellung UE nach MedDRA SOC und PT, UE von besonderem Interesse
	<p><i>Erhebungszeitpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben: kontinuierlich - IMWG-Kriterien: Tag 28, Tag 56, Tag 78, Tag 100 nach Infusion, danach alle 28 Tage - Patientenberichtete Endpunkte: Screening (verwendet als Baseline-Wert), Tag 7, Tag 28, Tag 56, Tag 78, Tag 100 nach Infusion, danach alle 28 Tage - Verträglichkeitsendpunkte: kontinuierlich 	<p><i>Erhebungszeitpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben: kontinuierlich IMWG-Kriterien: Einmal je Zyklus (28 Tage) - - Patientenberichtete Endpunkte: Screening, Tag 1 Zyklus 1 (verwendet als Baseline-Wert), Tag 8 Zyklus 1, 1.Tag jedes Zyklus (alle 28 Tage) - Verträglichkeitsendpunkte: kontinuierlich
<p><u>Einordnung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Endpunkte PGIS und PGIC wurden lediglich in der Studie CARTITUDE-1 erhoben, daher kann eine vergleichende Analyse nicht erfolgen. Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen vergleichende Analysen für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 vor, sodass diese Nutzenkategorie durch ein generisches sowie ein krankheitsspezifisches Instrument hinreichend abgedeckt ist. Die Erhebungszeitpunkte der patientenberichteten Endpunkte beider Studien werden durch die in Abschnitt 4.2.5.6.3.4 vorgenommene Zuordnung hinreichend synchronisiert. - Die Operationalisierung der UE von besonderem Interesse basiert auf einer einheitlichen Definition. Die jeweils eingeschlossenen PT sind in Anhang 4-I aufgeführt. 		
<p><u>Fazit:</u></p> <p>Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte sind identisch operationalisiert. Die vergleichenden Analysen umfassen patientenrelevante sowie ergänzend dargestellte klinisch relevante Endpunkte in allen Nutzenkategorien. Für alle in der Zielstudie erforderlichen Endpunkte liegen Ergebnisse vor.</p>		

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

Interessierender Vergleich	- Alle und Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, gehen in die Analyse ein (ITT-Population)	- Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, gehen in die Analyse ein (ITT-Population)
	<u>Einordnung:</u> Alle Patienten, die für eine Verabreichung der jeweiligen Studienmedikation vorgesehen sind, gehen in die Analyse ein. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.	
	<u>Fazit:</u> Die vergleichende Analyse ist geeignet, um eine ITT-Analyse der Zielstudie nachzubilden.	
Analyseplan	- Die Analyse der Einzelstudie sowie die vergleichende Analyse ist präspezifiziert	- Die Analyse der Einzelstudie sowie die vergleichende Analyse ist präspezifiziert
	<u>Einordnung:</u> Anpassungen der präspezifizierten vergleichenden Analysen wurden vorgenommen, wenn diese notwendig waren, um mit den im Dossier dargestellten Auswertungen die speziellen Anforderungen der Nutzenbewertung zu erfüllen. Auf jegliche Abweichungen wird hingewiesen und sie werden individuell begründet.	
	<u>Fazit:</u> Die Qualität der Analysen ist durch Präspezifizierung gewährleistet.	
<p>a: Für die Darstellung der Patientencharakteristika zu Baseline wird jeweils die letzte verfügbare Erhebung, die vor Baseline erfolgte, herangezogen (siehe 4.2.5.6.3.3)</p> <p>b: UE die mehr als 100 Tage nach Verabreichung auftreten, werden zusätzlich erfasst, sofern diese vom Studienarzt als durch die Studienmedikation hervorgerufen klassifiziert wurden oder sofern es sich um schwerwiegenden UE oder Sekundärmalignome handelt</p> <p>c: Erhebungen nach Krankheitsprogression gehen in die Analyse ein.</p> <p>d: Da keine vergleichenden Analysen möglich sind, wird der Endpunkt im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Ergebnisse können dem Studienbericht entnommen werden</p> <p>Abkürzungen: EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions Questionnaire; IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention To Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt die Gegenüberstellung der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion entlang der Kriterien zur Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung, dass diese geeignet sind, um die Zielstudie zu emulieren.

Die Einschlusskriterien beider Studien sind weitestgehend identisch und bilden die Einschlusskriterien der Zielstudie ab. In beiden Behandlungsgruppen wurde die zu untersuchende Behandlung wie für die Zielstudie erforderlich umgesetzt. Da Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht per Randomisierung gewährleistet ist, werden Confounder systematisch identifiziert, damit angestrebte Strukturgleichheit der Zielstudie mittels Adjustierung nachgebildet werden kann (Abschnitt 4.3.2.2.6.2). Beobachtungsbeginn und -dauer sind in den zugrundeliegenden Studien präzise definiert und geeignet, um den angestrebten Erhebungszeitraum der Endpunkte der Zielstudie abzubilden. Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte sind identisch operationalisiert. Die vergleichenden Analysen umfassen patientenrelevante sowie ergänzend dargestellte klinisch relevante Endpunkte in allen Nutzenkategorien. Für alle in der Zielstudie erforderlichen Endpunkte liegen Ergebnisse vor. Die vergleichende Analyse ist geeignet, um eine ITT-Analyse der Zielstudie nachzubilden. Die Qualität der Analysen ist durch Präspezifizierung gewährleistet (21).

Insgesamt sind die Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung für den indirekten Vergleich der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt. Dieser ist damit geeignet, bewertbare nicht-randomisierte vergleichende Evidenz zum Zwecke der Nutzenbewertung zu generieren.

4.3.2.2.6.2 Identifikation, Erhebung und Adjustierung für Confounder

4.3.2.2.6.2.1 Identifikation

Die Identifikation von Confoundern erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst wurden im Anwendungsgebiet Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben, den patientenberichteten Gesundheitszustand bzw. die patientenberichtete Symptomatik, die Verträglichkeit und die Behandlung mittels einer systematischen Literaturrecherche identifiziert. In einem weiteren Schritt wurden medizinische Experten im Rahmen halbstrukturierter Interviews konsultiert. Schließlich erfolgte die Synthese der Ergebnisse der Literaturrecherche und der Experteninterviews. Die folgenden Schritte orientieren sich am Vorgehen gemäß Hernan et al. (61) und Rothman et al. (5). Ein Einflussfaktor stellt einen Confounder für die vergleichende Analyse dar, wenn drei Kriterien erfüllt sind: Es muss eine Assoziation sowohl mit dem betrachteten Endpunkt als auch mit der Behandlung bestehen (a), der Einfluss muss als hinreichend stark und sicher eingestuft werden (b) und es müssen Zusammenhänge mit anderen Variablen und deren Ausprägung in der Analyse-Population beachtet werden (c). Die Identifizierung der Confounder wird gemäß der Kriterien a) bis c) anhand der Literaturrecherche und der Expertenkonsultation durchgeführt. Aus der Gesamtheit aller

identifizierten Confounder werden die relevanten Confounder ausgewählt. Als relevant eingestuft werden Confounder, deren Einfluss von mindestens drei Experten als sicher bzw. sehr sicher und stark bzw. sehr stark eingestuft wurde. Einen Überblick über das Vorgehen zeigt Abbildung 4-5, im Folgenden werden die einzelnen Schritte detailliert beschrieben.

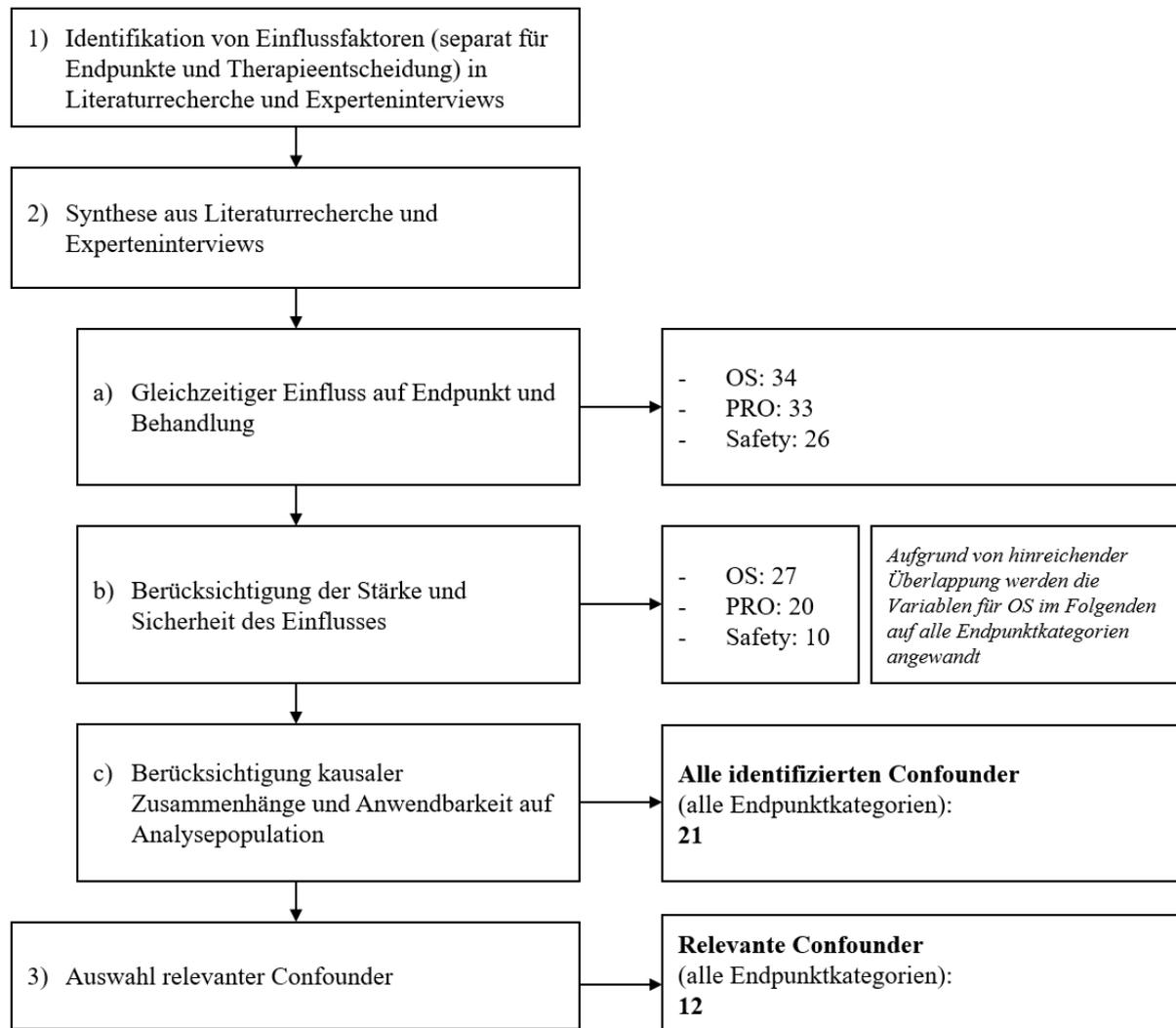


Abbildung 4-5: Darstellung des Prozesses zur Identifizierung relevanter Confounder

Systematische Literaturrecherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Embase und MEDLINE zur Identifikation von Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben, den patientenberichteten Gesundheitszustand bzw. die patientenberichtete Symptomatik und die Verträglichkeit durchgeführt. Hierbei wurden sämtliche Beobachtungsstudien berücksichtigt, welche Patienten mit refraktärem und rezidiertem Multiplem Myelom einschließen. Die detaillierte Suchstrategie sowie die Ein- und Ausschlusskriterien sind im Ergebnisbericht dargestellt (62).

Es wurden 7.292 Treffer identifiziert, zu denen 1.076 Volltexte geprüft wurden. Insgesamt wurden 267 Publikationen zur Datenextraktion eingeschlossen.

Konsultation medizinischer Experten

Es wurden halbstrukturierte Telefoninterviews mit klinischen Experten durchgeführt. Die Interviews gliederten sich in mehrere Teile, welche unterschiedliche Fragestellungen adressierten, und wurden in zwei Runden durchgeführt. In der ersten Interviewrunde sollten zunächst sämtliche Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben, den patientenberichteten Gesundheitszustand bzw. die patientenberichtete Symptomatik und die Behandlung ungestützt identifiziert und hinsichtlich Richtung, Sicherheit und Stärke des Effektes bewertet werden, um einer Beeinflussung der Experten vorzubeugen und Vollständigkeit zu gewährleisten. In einem nächsten Schritt wurden nicht genannte Variablen, die in der Literatur häufig (in mindestens fünf Studien) als Einflussfaktoren beschrieben werden, zusätzlich mit den Experten diskutiert, um eine sinnvolle Aggregation mit den Ergebnissen der Literaturrecherche zu gewährleisten. Hierbei erfolgte ebenfalls eine Bewertung hinsichtlich Richtung, Sicherheit und Stärke des Effektes. Im dritten Teil der Interviews wurde abgefragt, welche der identifizierten Variablen zusätzlich Einfluss auf die Behandlungsentscheidung im Hinblick auf eine CAR-T-Zelltherapie haben. Im Rahmen der zweiten Interviewrunde wurden nach dem gleichen Schema Einflussfaktoren auf die Verträglichkeit von den befragten Experten identifiziert.

Gleichzeitiger Einfluss auf Endpunkt und Behandlung

Nur solche Variablen, welche einen Einfluss sowohl auf mindestens eine Endpunktkategorie (Gesamtüberleben, patientenberichteten Gesundheitszustand bzw. patientenberichtete Symptomatik und/oder Verträglichkeit) als auch auf die Behandlung haben, können Confounder darstellen (1). Nach Abschluss des im vorigen Abschnitt geschilderten Vorgehens wurden insgesamt 34 Variablen für das Gesamtüberleben, 33 Variablen für den patientenberichteten Gesundheitszustand bzw. die patientenberichtete Symptomatik und 26 Variablen für die Verträglichkeit identifiziert, wobei sich diese für die einzelnen Endpunktkategorien zu einem großen Teil überlappen (Tabelle 4-35).

Berücksichtigung der Stärke und Sicherheit des Einflusses

Die Adjustierung in der vergleichenden Analyse ungeachtet der Stärke der Assoziation mit Exposition und Outcome wird kritisch bewertet, weil es dadurch zum Verlust von Präzision bei der Schätzung von Effekten und systematischer Verzerrung kommen kann (61). Für die Identifikation der Confounder wurden daher zusätzlich Stärke des Effektes und Sicherheit der Einschätzung durch die Experten bzgl. des Effektes berücksichtigt. Als relevant wurden Variablen angesehen, deren Effekt auf den jeweiligen Endpunkt durch die Mehrheit der konsultierten medizinischen Experten, d. h. 3 von 5 bzw. 3 von 4 für die Verträglichkeit, als sicher bzw. sehr sicher und stark bzw. sehr stark bewertet wurden. Hierdurch wurden 19 Variablen für das Gesamtüberleben, 17 Variablen für den patientenberichteten Gesundheitszustand bzw. die patientenberichtete Symptomatik sowie vier Variablen für die Verträglichkeit identifiziert (siehe Tabelle 4-35). Hierbei ergibt sich wieder eine Überlappung

für die verschiedenen Endpunktkategorien. Da die überwiegende Anzahl der Variablen für den patientenberichteten Gesundheitszustand bzw. die patientenberichtete Symptomatik und die Variablen für die Verträglichkeit sogar vollständig in der Liste für das Gesamtüberleben enthalten sind, wird die Liste für das Gesamtüberleben auf alle Endpunktkategorien angewandt.

Um nachzuweisen, dass die angewendeten Auswahlkriterien keinen Einfluss auf die Ergebnisse der vergleichenden Analysen haben, wird eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dazu werden alle Variablen betrachtet, deren Effekt in der jeweiligen Endpunktkategorie von mindestens zwei der befragten Experten als sicher bzw. sehr sicher und stark bzw. sehr stark eingeschätzt wurden. Dadurch wird die Liste der Variablen für das Gesamtüberleben um acht weitere, für den patientenberichteten Gesundheitszustand bzw. die patientenberichtete Symptomatik um drei weitere und für die Verträglichkeit um sechs weitere Variablen ergänzt. Hinsichtlich der Überlappung über die Endpunktkategorien zeigt sich hierbei eine praktisch vollständige Überlappung der Listen über alle Endpunktkategorien (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-35: Variablen mit gleichzeitigem Einfluss auf Endpunkt und Behandlung vor und nach Berücksichtigung der Stärke und Sicherheit des Einflusses je Endpunktkategorie

	Variablen mit gleichzeitigem Einfluss auf Endpunkt und Behandlung			Variablen nach Berücksichtigung der Stärke und Sicherheit		
	OS	PRO	Safety	OS	PRO	Safety
	N=34	N=33	N=26	N=27	N=20	N=10
Performance Status	X	X	X	X	X	X
Anzahl vorheriger Therapielinien	X	X	X	X	X	X
Alter	X	X	X	X	X	X
Komorbiditäten	X	X	X	X	X	X
Nierenfunktion	X	X	X	X	X	X ^a
Klinisches Rezidiv	X	X	X	X	X	X ^a
Hämoglobin	X	X	X	X ^a	X	X ^a
Anzahl Thrombozyten	X	X	X	X ^a	X	X ^a
Refraktäritätsstatus	X	X	X	X	X	-
Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorherigen Therapie	X	X	X	X	X	-
Chemoresistentes Rezidiv	X	X	X	X	X	-
Anzahl Plasmazellen im Knochenmark	X	X	X	X	X	-

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

Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie	X	X	X	X	X ^a	-
LDH	X	X	X	X	X ^a	-
Anzahl Knochenläsionen	X	X	X	X ^a	X	-
Kalzium	X	X	X	X ^a	X	-
Vorherige ASZT einschließlich Erhaltungstherapie	X	X	X	X	-	-
Beta-2-Mikroglobulin	X	X	X	X	-	-
Albumin	X	X	X	X	-	-
Chemosensitives Rezidiv	X	X	X	X ^a	-	-
Weichteilbezogenes extramedulläres Rezidiv	X	X	-	X	X	-
Knochenbezogenes extramedulläres Rezidiv	X	X	-	X	X	-
Extramedulläre Erkrankung	X	X	-	X	X ^a	-
Zytogenetisches Risiko	X	X	-	X	-	-
IgA Myelom	X	X	-	X ^a	-	-
Leichtketten Myelom	X	X	-	X ^a	-	-
Immundefizienz	X	X	-	X ^a	-	-
Biochemisches Rezidiv	X	X	X	-	-	-
Myelombedingtes Organversagen	X	X	-	-	-	-
Gebrechlichkeit	X	X	-	-	-	-
Zeit seit der ASZT	X	X	-	-	-	-
Tandem Transplantation	X	X	-	-	-	-
CRP	X	-	X	-	-	-
Leukopenie	X	-	X	-	-	X ^a
Verträglichkeit der vorherigen Therapie	-	X	X	-	X	-
Infektionen	-	-	X	-	-	X ^a
M-Protein Serum Level	-	-	X	-	-	-
a: Durch 2 von 5 Experten als klinisch relevant eingestuft						
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CRP: C-reaktives Protein; IgA: Immunglobulin A; LDH: Lactatdehydrogenase; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)						

Berücksichtigung kausaler Zusammenhänge und Anwendbarkeit auf Analyse-Population

Im letzten Schritt zur Identifikation der Confounder werden die einzelnen Variablen im Hinblick auf kausale Zusammenhänge und Anwendbarkeit auf die Analyse-Population überprüft. Gleichzeitig erfolgt hierbei auch die Auswahl der relevanten Confounder. Relevante Confounder werden in das Adjustierungsset für die vergleichende Analyse eingeschlossen. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse werden darüber hinaus alle identifizierten Confounder in das Adjustierungsset eingeschlossen.

Da das zytogenetische Risiko, die Anzahl der Plasmazellen im Knochenmark und die Anzahl der Knochenläsionen in der Versorgungsrealität nicht routinemäßig erhoben werden, liegt für diese Confounder ein großer Anteil fehlender Werte für die Studie LocoMMotion vor (37,9%, 61,5% bzw. 46,6%). Infolgedessen werden diese Variablen zunächst nicht im Adjustierungsset berücksichtigt. In der Sensitivitätsanalyse werden die Variablen unter Verwendung von multipler Imputation berücksichtigt, um einzuschätzen, welchen Einfluss diese Variablen in den vergleichenden Analysen haben (52).

Betrachtet man Zusammenhänge zwischen den identifizierten Confoundern, kann festgestellt werden, dass ein hohes zytogenetisches Risiko mit dem Auftreten einer extramedullären Erkrankung verbunden ist (63, 64). Dies bedeutet, dass durch den Einschluss des Confounders *extramedulläre Erkrankung* ein Teil des Einflusses des zytogenetischen Risikos abgebildet wird. Ebenso ist die Assoziation, zwischen der vom Multiplen Myelom verursachten Zerstörung der Knochen und dem Anstieg des Kalziumspiegels in der wissenschaftlichen Literatur einschlägig dokumentiert (65-67). Der kausale Einfluss des relevanten Confounders Knochenläsionen wird demnach auch partiell über den Einschluss des Confounders Kalzium in der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt.

Verschiedene Arten des Rezidivs werden sowohl über das weichteil- als auch das knochenbezogene extramedulläre Rezidiv, d. h. über den Confounder extramedulläre Erkrankung in der Analyse abgebildet. Zudem konnten die Experten dem in der Literaturrecherche identifizierten Begriff des chemoresistenten Rezidivs keine eindeutige Definition zuordnen. So äußerte einer der Experten Bedenken, dass der Ausdruck chemoresistentes Rezidiv unter dem Gesichtspunkt der heutigen Therapieoptionen veraltet sei. Ein weiterer Experte wies auf die unklare Definition des Begriffs „Chemo“ im Multiplen Myelom hin; es sei fraglich, ob hiermit klassische Zytostatika wie Cyclophosphamid oder Melphalan gemeint seien oder nicht vielmehr ein Oberbegriff für jegliche Form der Krebstherapie (einschließlich neuerer Immuntherapien) (62). Da im vorliegenden Anwendungsgebiet zumeist Kombinationen verschiedener Wirkstoffe eingesetzt werden (vergl. Therapieregime der Studie LocoMMotion), wird davon ausgegangen, dass klassischen Zytostatika als Monotherapie nur eine begrenzte Relevanz zukommen. Das chemoresistente Rezidiv (und demnach auch das chemosensitive Rezidiv in der Sensitivitätsanalyse) werden hinreichend über den in den vergleichenden Analysen eingeschlossenen Confounder *Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie* abgebildet und spiegeln sich auch in den Confoundern *Refraktäritätsstatus* und *Anzahl vorheriger Therapielinien* wider. Der Begriff des klinischen

Rezidivs beschreibt das Vorliegen einer myelomassozierten Symptomatik zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression. Diese ist durch die Variablen *Nierenfunktion* und *Anzahl der Knochenläsionen* abgebildet (68).

Um für eine Behandlung mit Ciltacel infrage zu kommen, müssen Patienten während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, d. h. maximal innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie laut IMWG-Definition (25). Diese Anforderung wurde im Design bzw. den Zuschnitten der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion entsprechend umgesetzt, sodass die Adjustierung für die Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorherigen Therapie keine sinnvolle Differenzierung ergibt. Um dennoch die Relevanz der Dauer des Ansprechens auf vorherigen Therapielinien adäquat zu berücksichtigen, wird stattdessen die Variable *durchschnittliche Dauer der vorherigen Therapielinien* als Confounder in den vergleichenden Analysen berücksichtigt.

Im Rahmen der Experteninterviews wurden hauptsächlich kardiovaskuläre und Nierenerkrankungen als relevante Komorbiditäten genannt (vergl. Appendix 24 des Ergebnisreports (62)). Da Nierenerkrankungen bereits über den Confounder *Nierenfunktion* abgebildet sind, wird zusätzlich noch der Confounder *Herzvor Erkrankung* aufgenommen. Die relevanten Confounder *Beta-2-Mikroglobulin* und *Albumin* werden durch Einschluss des Confounders *ISS Stadium* in den vergleichenden Analysen berücksichtigt.

Der finale Identifikationsschritt sowie die Auswahl der relevanten Confounder inklusive der Begründungen je Variable sind zusammenfassend in Tabelle 4-36 dargestellt. In der anschließenden Tabelle 4-37 sind alle 21 identifizierten Confounder inklusive der 12 relevanten Confounder und deren Operationalisierung abschließend dargestellt.

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

Tabelle 4-36: Auswahl der relevanten Confounder unter allen identifizierten Confoundern inklusive Begründungen

Confounder	Berücksichtigung als identifizierter oder relevanter Confounder in der vergleichenden Analyse
Gesamtüberleben	
Refraktäritätsstatus	- Relevanter Confounder
Performance Status	- Relevanter Confounder
Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie	- Relevanter Confounder
Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorherigen Therapie	- Aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets ergibt sich Homogenität innerhalb der Studienpopulation - Relevanz der Dauer des Ansprechens auf vorherige Therapielinien wird über Einschluss der Variable durchschnittliche Dauer der vorherigen Therapielinien als relevanter Confounder im Adjustierungsset der adjustierten Analyse abgebildet
Anzahl vorheriger Therapielinien	- Relevanter Confounder
Alter	- Relevanter Confounder
Extramedulläre Erkrankung	- Relevanter Confounder
Weichteilbezogenes extramedulläres Rezidiv	- Bereits über relevanten Confounder extramedulläre Erkrankung abgebildet
Knochenbezogenes extramedulläres Rezidiv	- Bereits über relevanten Confounder extramedulläre Erkrankung abgebildet
Nierenfunktion	- Relevanter Confounder
Klinisches Rezidiv	- Die Symptomatik des klinischen Rezidivs ist bereits über die relevanten Confounder Nierenfunktion und Knochenläsionen abgebildet
Komorbiditäten	- Wichtigste Komorbiditäten sind laut Experten kardiovaskuläre und Nierenerkrankungen (62) - Nierenerkrankungen sind bereits über relevanten Confounder Nierenfunktion abgebildet - Zusätzlicher Einschluss der Variable Herzvororerkrankung als relevanter Confounder im Adjustierungsset
Beta-2-Mikroglobulin	- Durch Einschluss der Variable ISS Stadium als relevanter Confounder im Adjustierungsset
Albumin	- Durch Einschluss der Variable ISS Stadium als relevanter Confounder im Adjustierungsset
LDH	- Relevanter Confounder

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

Vorherige ASZT einschließlich Erhaltungstherapie	- Relevanter Confounder
Zytogenetisches Risiko	- Hoher Anteil fehlender Werte, da in der Versorgungsrealität nicht routinemäßig erhoben, Einschluss in Sensitivitätsanalyse als identifizierter Confounder unter Verwendung von multipler Imputation - Teil des Einflusses auf Gesamtüberleben wird bereits über relevanten Confounder extramedulläre Erkrankung abgebildet (63, 64)
Anzahl Plasmazellen im Knochenmark	- Hoher Anteil fehlender Werte, da in der Versorgungsrealität nicht routinemäßig erhoben, Einschluss in Adjustierungsset erfolgt als identifizierter Confounder in Sensitivitätsanalyse unter Verwendung von multipler Imputation
Hämoglobin	- Identifizierter Confounder (Sensitivitätsanalyse)
IgA Myelom	- Identifizierter Confounder (Sensitivitätsanalyse)
Kalzium	- Identifizierter Confounder (Sensitivitätsanalyse)
Anzahl Thrombozyten	- Identifizierter Confounder (Sensitivitätsanalyse)
Leichtketten Myelom	- Identifizierter Confounder (Sensitivitätsanalyse)
Immundefizienz	- Identifizierter Confounder (Sensitivitätsanalyse)
Anzahl Knochenläsionen	- Hoher Anteil fehlender Werte, da in der Versorgungsrealität nicht routinemäßig erhoben, Einschluss als identifizierter Confounder in der Sensitivitätsanalyse unter Verwendung von multipler Imputation - Teil des Einflusses auf das Gesamtüberleben wird auch über identifizierten Confounder Kalzium abgedeckt (65-67)
Chemoresistentes Rezidiv	- Definition Chemoresistenz laut Experten unklar (62) - Bereits über relevanten Confounder Tiefe des Ansprechens auf vorherige Therapie abgebildet
Chemosensitives Rezidiv	- Definition Chemoresistenz und folglich Chemosensitivität laut Experten unklar (62) - Bereits über relevanten Confounder Tiefe des Ansprechens auf vorherige Therapie abgebildet
Patientenberichteter Gesundheitszustand bzw. patientenberichtete Symptomatik	
Verträglichkeit der vorherigen Therapie	- Aufgrund hoher Überlappung mit dem Gesamtüberleben wird kein zusätzliches Adjustierungsset für Analysen zum patientenberichteten Gesundheitszustand bzw. zur patientenberichteten Symptomatik herangezogen

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

Verträglichkeit	
Infektionen	- Aufgrund hoher Überlappung mit dem Gesamtüberleben wird kein zusätzliches Adjustierungsset für Analysen zur Verträglichkeit herangezogen
Leukopenie	- Bereits durch Immundefizienz abgebildet
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; bzw.: beziehungsweise; IgA: Immunglobulin A; ISS: International Staging System; LDH: Lactatdehydrogenase	

Tabelle 4-37: Alle identifizierten Confounder inklusive Operationalisierung

Confounder	Operationalisierung
Adjustierte Analyse (Gesamtüberleben, patientenberichteter Gesundheitszustand bzw. patientenberichtete Symptomatik und Verträglichkeit)	
Refraktäritätsstatus	≤ dreifach vs. vierfach vs. ≥ fünffach
ECOG Performance Status	0 vs. 1
Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie	< PR vs. PR-VGPR vs. ≥ CR
Durchschnittliche Dauer der vorherigen Therapielinien (über Quartile der CARTITUDE-1 Studienpopulation)	<8 vs. 8-12 vs. 12-18 vs. >18 Monate
Anzahl vorheriger Therapielinien	3 vs. 4 vs. 5 vs. ≥6
Alter	<65 vs. ≥65 - ≤75 vs. >75 Jahre
Extramedulläre Erkrankung	ja vs. nein
Nierenfunktion (über Kreatinin Clearance)	<60 vs. 60-90 vs. ≥90 ml/min/1.73 m ²
Herzvorererkrankung	ja vs. Nein
ISS Stadium	I vs. II vs. III
LDH	<280 vs. ≥280 U/l
Vorherige ASZT	ja vs. nein
Zytogenetisches Risiko ^a	Hohes Risiko vs. Standardrisiko
Anzahl Plasmazellen im Knochenmark ^a	≤30% vs. >30% bis <60% vs. ≥60%
Hämoglobin ^a	<12 vs. ≥12 g/dl
IgA Myelom ^a	ja vs. Nein
Kalzium ^a	<2,6 vs. ≥2,6 mmol/l
Thrombozyten ^a	<150.000 vs. ≥150.000 / μl
Leichtkettenmyelom ^a	ja vs. nein
Immundefizienz (über Leukozyten) ^a	<4 vs. ≥4 nl
Anzahl Knochenläsionen ^a	Keine vs. 1-4 vs. 5-10 vs. >10
<p>a: Sensitivitätsanalyse</p> <p>Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; bzw.: beziehungsweise; CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IgA: Immunglobulin A; ISS: International Staging System; LDH: Laktatdehydrogenase; PR: Partial Response (teilweises Ansprechen); VGPR: Very Good Partial Response (sehr gutes teilweises Ansprechen); vs.: versus</p>	

4.3.2.2.2.6.2.2 Erhebung

Für die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion ist die Erhebung von Patientencharakteristika präspezifiziert. Bei Erstellung der Studienprotokolle und des

statistischen Analyseplans (SAP) wurde zudem berücksichtigt, dass diese Charakteristika potenzielle Confounder umfassen müssen, um eine adjustierte vergleichende Analyse zu ermöglichen.

In der Studie CARTITUDE-1 ist Baseline definiert als Zeitpunkt der Apherese. Für die Darstellung der Patientencharakteristika zu Baseline wird jeweils die letzte verfügbare Erhebung, die vor Baseline erfolgte, herangezogen. Wenn einzelne Variablen in der Studie CARTITUDE-1 aus medizinischen Gründen zum Zeitpunkt der Infusion anstatt zu Apherese erhoben wurden, wird diese Erhebung herangezogen. Eine Übersicht der Patientencharakteristika zu Baseline inkl. der Angaben zu fehlenden Werten ist dem Abschnitt 4.3.2.2.2 zu entnehmen. Fehlende Werte werden für die Adjustierung mittels multipler Imputation ergänzt. Für die Variable ISS werden fehlende Werte in der Studie CARTITUDE-1 (6,5%) für die Adjustierung der Kategorie I zugeordnet. Da diese Kategorie im Hinblick auf das Gesamtüberleben die beste Prognose hat, stellt das Vorgehen im Kontext der vergleichenden Analyse einen konservativen Ansatz dar.

In der Studie LocoMMotion ist Baseline definiert als Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Die Erhebung der Patientencharakteristika erfolgt zu Screening. Für die Darstellung der Patientencharakteristika zu Baseline wird jeweils die letzte verfügbare Erhebung, die vor Baseline erfolgte, herangezogen. Da es sich um eine nicht-interventionelle Studie handelt und einige Variablen in der Versorgungsrealität nicht routinemäßig erhoben werden, sind bei einzelnen Parametern eine größere Anzahl fehlender Werte festzustellen. Eine Übersicht der Patientencharakteristika zu Baseline inkl. der Angaben zu fehlenden Werten ist dem Abschnitt 4.3.2.2.2 zu entnehmen. Für die Adjustierung werden fehlende Werte mittels multipler Imputation ergänzt.

4.3.2.2.6.2.3 Adjustierung

Die statistischen Methoden zur Adjustierung für die relevanten Confounder sind in Abschnitt 4.2.5.6.3.1.2 beschrieben. Bei der Verwendung von Propensity Score-basierten Adjustierungsmethoden sind die Kriterien Überlappung und Balanciertheit zu prüfen.

In Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

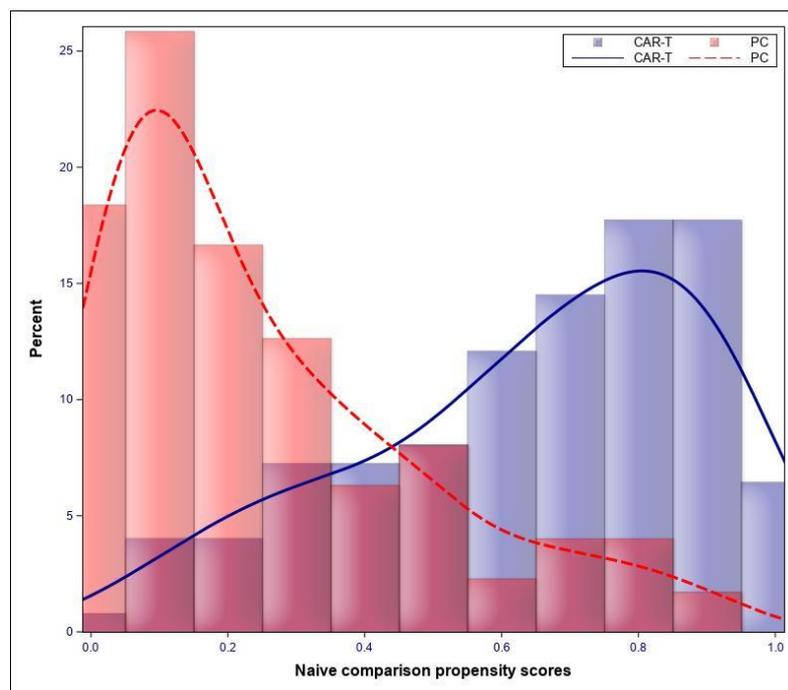
Abbildung 4-6 (Hauptadjustierungsset) und Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-7 (Sensitivitätsadjustierungsset) sind die Verteilungen der errechneten Propensity Scores der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion vor Adjustierung dargestellt. Bei deren Betrachtung zeigt sich, dass sich die Populationen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion vor Gewichtung überlappen, jedoch verschiedene Verteilungen im Hinblick auf die Ausprägungen von Patientencharakteristika aufweisen. Unter Berücksichtigung der spezifischen Behandlungsmodalitäten von Ciltacel sowie den Vorgaben der Fachinformation resultiert eine charakteristische Zielpopulation für Ciltacel (siehe auch Kapitel 4.3.2.2.2 und 4.3.2.2.7), welche in der Studie CARTITUDE-1 abgebildet ist (9). Die Studie LocoMMotion umfasst indessen ein Patientenkollektiv, welches ausschließlich die Anforderungen des

zugelassenen Anwendungsgebietes hinsichtlich Vorbehandlung und Refraktärität widerspiegelt. Die individuell zu beurteilende medizinische Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie ist hiervon nicht zwangsläufig abgedeckt, sodass Strukturungleichheiten hinsichtlich spezieller Patientencharakteristika und eine hieraus resultierende distinkte Verteilung der Propensity Scores zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erwartbar sind. Diese können mittels Adjustierung adressiert werden. Da die versorgungs- und damit bewertungsrelevante Population von Ciltacel lediglich Patienten umfasst, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, stellt eine Adjustierung gemäß ATT-Ansatz das geeignetste Vorgehen dar, um einen Therapieeffekt zu quantifizieren. Die graphische Darstellung der Verteilung der Propensity Scores nach Anwendung der Gewichtung gemäß ATT-Ansatz findet sich in Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

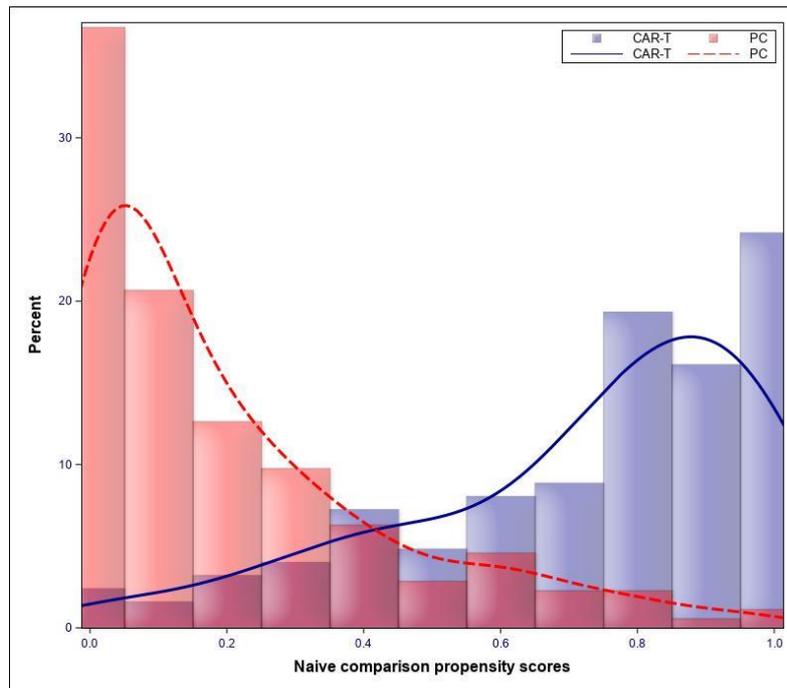
Abbildung 4-8 (Hauptadjustierungsset) und Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-9 (Sensitivitätsadjustierungsset). Über diese Gewichtung der Patienten in der Studie LocoMMotion kann eine hohe Überlappung hergestellt werden.



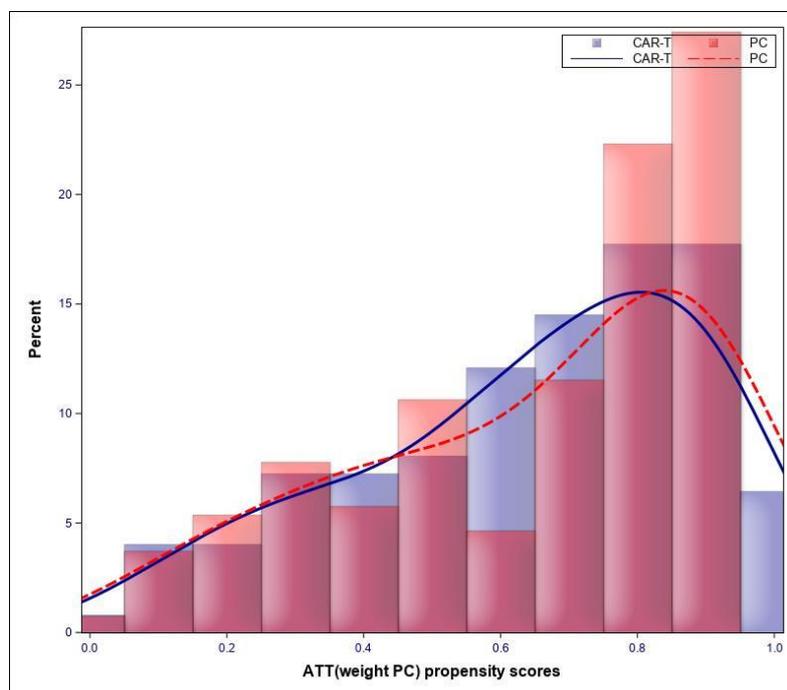
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-6: Verteilung der Propensity Scores vor Gewichtung (Hauptadjustierungsset)



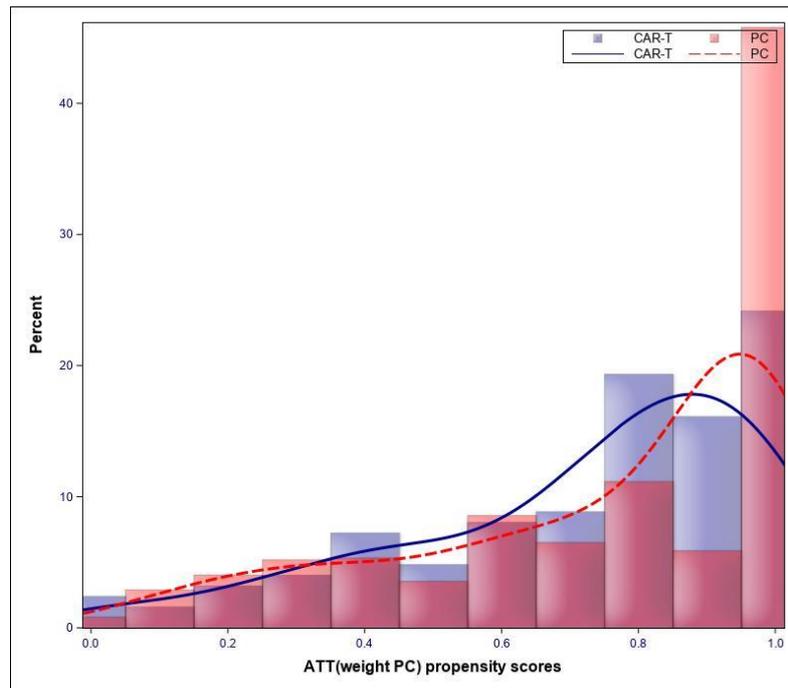
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-7: Verteilung der Propensity Scores vor Gewichtung (Sensitivitätsadjustierungsset)



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-8: Verteilung der Propensity Scores nach Gewichtung gemäß ATT-Ansatz (Hauptadjustierungsset)



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-9: Verteilung der Propensity Scores nach Gewichtung gemäß ATT-Ansatz (Sensitivitätsadjustierungsset)

Tabelle 4-38 zeigt eine Übersicht aller Patientencharakteristika, die als Adjustierungsvariablen in die statistischen Modelle eingehen, nach Anwendung von Imputation zur Ergänzung fehlender Werte. Zudem wird die Verteilung der Adjustierungsvariablen in der Studie LocoMMotion vor und nach Propensity Score-basierter Gewichtung gemäß ATT-Ansatz (Hauptadjustierungsset und Sensitivitätsadjustierungsset) inklusive der jeweiligen SMD angegeben. Die SMD vor und nach Adjustierung werden außerdem in Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-8 (Hauptadjustierungsset) und Abbildung Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-9 (Sensitivitätsadjustierungsset) graphisch dargestellt. Bei Verwendung des Hauptadjustierungssets kann durch die Gewichtung die Strukturgleichheit im Hinblick auf die eingeschlossenen Variablen in der Gesamtschau verbessert werden. Für das Sensitivitätsadjustierungsset ist die erreichte Balanciertheit aufgrund der Vielzahl der berücksichtigten Variablen limitiert.

Tabelle 4-38: Verteilung der Adjustierungsvariablen nach multipler Imputation in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion vor und nach Propensity Score-basierter Gewichtung (ATT-Ansatz)

		CARTITUDE-1		LocoMMotion					
		N = 124		N = 174					
		Keine Gewichtung		Vor Gewichtung		Nach Gewichtung (Hauptadjustierungsset)		Nach Gewichtung (Sensitivitäts-adjustierungsset)	
		N (%)		N (%)	SMD	N (%)	SMD	N (%)	SMD
Adjustierungsset									
Refraktäritätsstatus	≤dreifach	26 (21,0%)	89 (51,1%)	0,7698	33 (18,9%)	0,2407	30 (17,3%)	0,4384	
	vierfach	42 (33,9%)	56 (32,2%)		43 (24,6%)		31 (17,5%)		
	≥fünffach	56 (45,1%)	29 (16,7%)		98 (56,5%)		113 (65,2%)		
ECOG Performance Status	0	64 (51,6%)	44 (25,3%)	-0,5621	87 (50,1%)	-0,0312	128 (73,5%)	0,4634	
	1	60 (48,4%)	130 (74,7%)		87 (49,9%)		46 (26,5%)		
Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie	<PR	84 (67,8%)	97 (55,7%)	0,2520	128 (73,3%)	0,1328	144 (82,6%)	0,3504	
	PR-VGPR	35 (28,2%)	69 (39,7%)		39 (22,5%)		26 (15,1%)		
	≥CR	5 (4,0%)	8 (4,6%)		7 (4,2%)		4 (2,2%)		
Durchschnittliche Dauer der vorherigen Therapielinien (Quartile)	<8 Monate	31 (25,0%)	16 (9,2%)	0,4716	36 (20,6%)	0,1338	16 (9,2%)	0,5031	
	8-<12 Monate	32 (25,8%)	42 (24,1%)		48 (27,6%)		56 (32,0%)		
	12-<18 Monate	30 (24,2%)	49 (28,2%)		50 (28,5%)		68 (38,9%)		
	>18 Monate	31 (25,0%)	67 (38,5%)		41 (23,3%)		35 (19,9%)		
Anzahl vorheriger Therapielinien	3	22 (17,7%)	38 (21,8%)	0,4453	30 (17,4%)	0,2876	22 (12,8%)	0,4688	
	4	18 (14,5%)	52 (29,9%)		17 (9,6%)		13 (7,6%)		

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

		CARTITUDE-1	LocoMMotion					
		N = 124	N = 174					
		Keine Gewichtung	Vor Gewichtung		Nach Gewichtung (Hauptadjustierungsset)		Nach Gewichtung (Sensitivitäts-adjustierungsset)	
		N (%)	N (%)	SMD	N (%)	SMD	N (%)	SMD
	5	26 (21,0%)	31 (17,8%)		24 (13,7%)		19 (10,8%)	
	≥6	58 (46,8%)	53 (30,5%)		103 (59,4%)		120 (68,8%)	
Alter	<65 Jahre	78 (62,9%)	67 (38,5%)	0,5056	106 (60,7%)	0,0969	91 (52,5%)	
	65-75 Jahre	37 (29,8%)	83 (47,7%)		59 (33,7%)		77 (44%)	
	>75 Jahre	9 (7,3%)	24 (13,8%)		10 (5,7%)		6 (3,5%)	
Extramedulläre Erkrankung	Ja	15 (12,1%)	25 (14,4%)	0,0671	19 (10,7%)	-0,0436	14 (7,8%)	
	Nein	109 (87,9%)	149 (85,6%)		155 (89,3%)		160 (92,2%)	
Nierenfunktion (über Kreatinin Clearance)	<60 ml/min/1.73 m ²	23 (18,5%)	67 (38,5%)	0,5188	30 (17,0%)	0,0672	20 (11,4%)	
	60-90 ml/min/1.73 m ²	44 (35,5%)	62 (35,6%)		67 (38,6%)		108 (61,9%)	
	>90 ml/min/1.73 m ²	57 (46,0%)	45 (25,9%)		77 (44,4%)		47 (26,7%)	
Herzorerkrankung	Ja	28 (22,6%)	36 (20,7%)	-0,0459	20 (11,6%)	-0,2935	20 (11,7%)	
	Nein	96 (77,4%)	138 (79,3%)		154 (88,4%)		154 (88,3%)	
ISS Stadium	I	74 (59,7%)	62 (35,6%)	0,6227	96 (55,0%)	0,1673	90 (51,6%)	
	II	35 (28,2%)	50 (28,7%)		62 (35,06%)		74 (42,4%)	
	III	15 (12,1%)	62 (35,6%)		16 (9,4%)		11 (6,1%)	
LDH	<280 U/l	100 (80,6%)	113 (64,9%)	-0,3585	137 (78,8%)	-0,0464	153 (87,8%)	

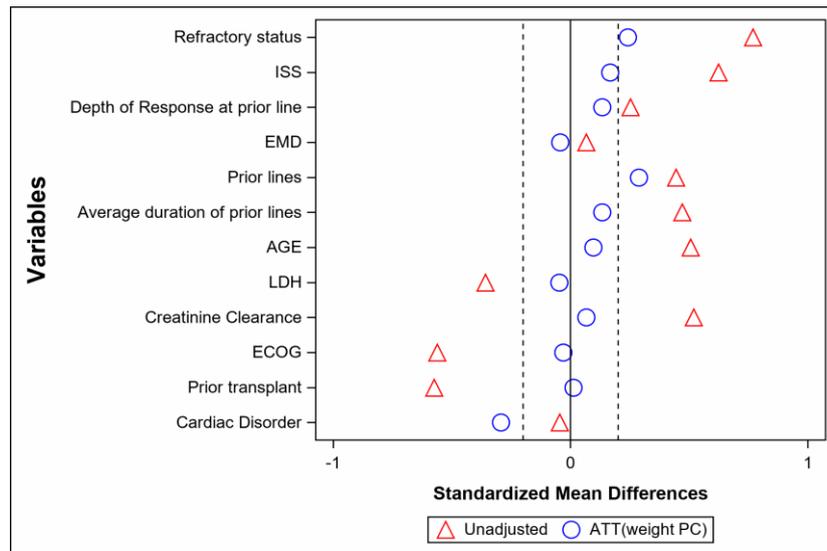
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		CARTITUDE-1	LocoMMotion					
		N = 124	N = 174					
		Keine Gewichtung	Vor Gewichtung		Nach Gewichtung (Hauptadjustierungsset)		Nach Gewichtung (Sensitivitäts-adjustierungsset)	
		N (%)	N (%)	SMD	N (%)	SMD	N (%)	SMD
Vorherige ASZT	≥280 U/l	24 (19,4%)	61 (35,1%)		37 (21,2%)		21 (12,2%)	
	Ja	109 (87,9%)	112 (64,4%)	-0,5745	154 (88,3%)	0,0119	158 (90,8%)	0,0945
	Nein	15 (12,1%)	62 (35,6%)		20 (11,7%)		16 (9,2%)	
Zusätzliche Variablen für alternatives Adjustierungsset (nur Gesamtüberleben)								
Zytogenetisches Risiko	Hohes Risiko	36 (29,0%)	89 (51,1%)	-0,4632			41 (23,6%)	0,1240
	Standardrisiko	88 (71,0%)	85 (48,9%)				133 (76,4%)	
Anzahl Plasmazellen im Knochenmark	≤30%	71 (57,3%)	117 (67,2%)	0,2127			105 (60,1%)	0,2965
	>30% bis <60%	23 (18,5%)	27 (15,5%)				15 (8,9%)	
	≥60%	30 (24,2%)	30 (17,2%)				54 (31,0%)	
Hämoglobin	<12 g/dl	91 (73,4%)	127 (73%)	-0,0090			145 (83,4%)	0,2445
	≥12 g/dl	33 (26,6%)	47 (27%)				29 (16,6%)	
Myelomtyp IgA	Ja	13 (10,5%)	18 (10,3%)	-0,0046			46 (26,7%)	0,4256
	Nein	111 (89,5%)	156 (89,7%)				128 (73,3%)	
Kalzium	<2,6 mmol/l	110 (88,7%)	141 (81%)	-0,2154			124 (71,5%)	-0,4410
	≥2,6 mmol/l	14 (11,3%)	33 (19%)				50 (28,5%)	
Thrombozyten	<150,000 µl	53 (42,7%)	95 (54,6%)	0,2389			89 (51,1%)	0,1673

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

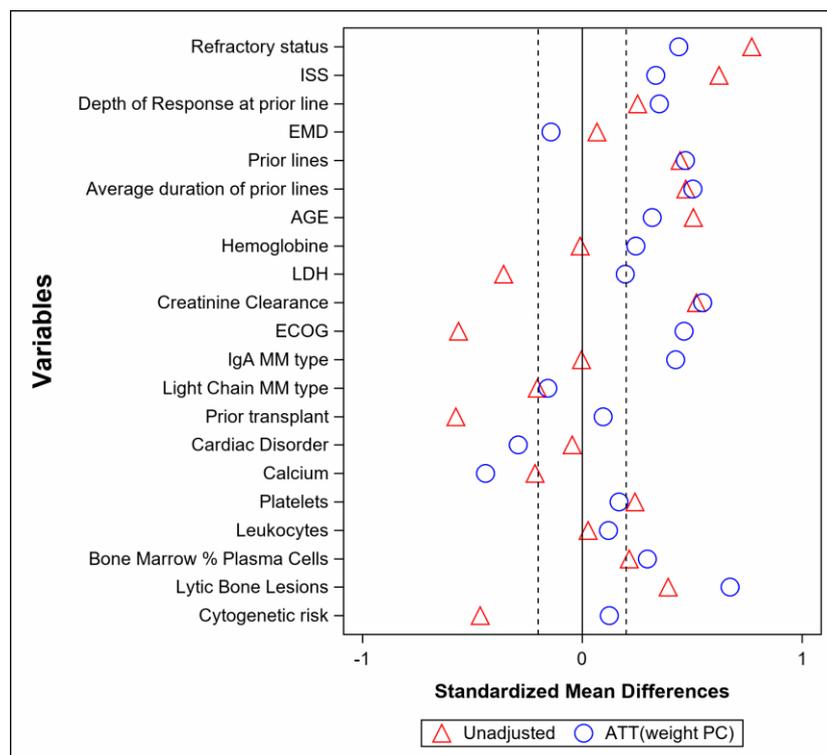
		CARTITUDE-1	LocoMMotion						
		N = 124	N = 174						
		Keine Gewichtung	Vor Gewichtung		Nach Gewichtung (Hauptadjustierungsset)		Nach Gewichtung (Sensitivitäts-adjustierungsset)		
		N (%)	N (%)	SMD	N (%)	SMD	N (%)	SMD	
		≥150,000 µl	71 (57,3%)	79 (45,4%)				85 (48,9%)	
Leichtkettenmyelom	Ja	25 (20,2%)	22 (12,6%)	-0,2041			25 (14,3%)	-0,1558	
	Nein	99 (79,8%)	152 (87,4%)				149 (85,7%)		
Immundefizienz (über Leukozyten)	<4 µl	49 (39,5%)	71 (40,8%)	0,0263			79 (45,4%)	0,1185	
	≥4 µl	75 (60,5%)	103 (59,2%)				95 (54,6%)		
Anzahl Knochenläsionen	Keine	37 (29,8%)	27 (15,5%)	0,3903			22 (12,7%)	0,6730	
	1-3	26 (21,0%)	38 (21,8%)				17 (9,9%)		
	4-10	18 (14,5%)	43 (24,7%)				22 (12,4%)		
	>10	43 (34,7%)	66 (37,9%)				113 (65,1%)		

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; ISS: International Staging System; IgA: Immunglobulin A; ml: Milliliter; LDH: Lactatdehydrogenase; PR: Partial Response (teilweises Ansprechen); SMD: Standardized Mean Difference; VGPR: Very Good Partial Response (sehr gutes partielles Ansprechen)
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-10: Balanciertheit der Adjustierungsvariablen vor und nach Anwendung der Propensity Score-basierten Gewichtung gemäß ATT-Ansatz (Hauptanalyse)



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-11: Balanciertheit der Adjustierungsvariablen vor und nach Anwendung der Propensity Score-basierten Gewichtung gemäß ATT-Ansatz (Sensitivitätsanalyse)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, im Rahmen derer weitere Propensity-Score-basierten Adjustierungsmethoden als Alternative zum ATT-Ansatz durchgeführt werden. Die diagnostischen Graphen zu diesen Sensitivitätsanalysen finden sich in Anhang 4-J. Für alle im vorliegenden Dossier betrachteten patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte wird außerdem eine Adjustierung mittels multivariabler Regression durchgeführt.

4.3.2.2.7 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie CARTITUDE-1 wurde in 21 Studienzentren in den USA (19 Zentren) und Japan (4 Zentren) durchgeführt. Die Studie LocoMMotion wurde in 86 Studienzentren in Europa (72 Zentren, darunter 6 in Deutschland) und den USA (14 Zentren) durchgeführt. Unter den in Deutschland beteiligten Zentren befinden sich ausschließlich akademische Zentren, die auf den Umgang mit Myelom-Patienten spezialisiert sind. Da keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland vorliegen, sind die Studienergebnisse auf die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext übertragbar. Der Versorgungsstandard von Patienten mit refraktärem und rezidiviertem Multiplen Myelom in den beteiligten Studienzentren ist vergleichbar mit dem aktuellen deutschen Versorgungsstandard. Die Rekrutierung in die Studien erfolgte zwischen dem 5. Juli 2018 und dem 22. Juni 2020 (CARTITUDE-1) bzw. dem 2. August 2019 und dem 26. Oktober 2020 (LocoMMotion). Die Aktualität der Studienergebnisse ist somit gewährleistet.

Grundsätzlich umfasst das gegenständliche Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom mit mindestens drei Vortherapien, darunter einem Immunmodulator, einem Proteasom-Inhibitor sowie einem CD-38-Antikörper, die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Aus den spezifischen Behandlungsmodalitäten (siehe auch Modul 2) von Ciltacel sowie den Vorgaben der Fachinformation ergeben sich zwei Anforderungen an die Zielpopulation: Erstens bedingt die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie einen guten biologischen Allgemeinzustand. Zweitens erfordert die Fachinformation einen bereits bis in die mindestens vierte Behandlungslinie fortgeschrittenen Patienten. Aus der Kombination dieser beiden Anforderungen wird eine Zielpopulation charakterisiert, welche die versorgungs- und damit bewertungsrelevante Population von Patienten, die für eine CAR-T Therapie geeignet sind, widerspiegelt. Auf die Besonderheiten bei der Auswahl geeigneter Patienten wird auch in behördlich genehmigtem Schulungsmaterial hingewiesen. Ciltacel darf nur in qualifizierten und zertifizierten Zentren verabreicht werden. Der Zertifizierungsprozess umfasst als Auflage der Zulassung durch die europäische Arzneimittelkommission die Bereitstellung des Schulungsmaterials (9).

Die Patientencharakteristika beider Studien sind dem Abschnitt 4.3.2.2.2 zu entnehmen. Insgesamt ist festzuhalten, dass sich die Patientenpopulation der Studie CARTITUDE-1 mit Blick auf die vorliegenden Charakteristika mit dem erwarteten Profil von Ciltacel-Patienten mit Multiplen Myelom ab der vierten Therapielinie in der Versorgungsrealität deckt (69). Zur einzig bisher zugelassenen CAR-T-Zelltherapie im Multiplen Myelom, Idecabtagen vicleucel,

liegen bereits Daten aus der Versorgungsrealität vor. Diese beschreiben ein Patientenkollektiv, welches im Vergleich zum Kollektiv der pivotalen Zulassungsstudie etwas älter und insbesondere mit einer schlechteren Organfunktion dokumentiert wird, jedoch in den erhobenen Endpunkten fast identische Ergebnisse zu denen der klinischen Studie erzielen kann (69). Somit stellt die Studienpopulation der zulassungsbegründenden Studie CARTITUDE-1 eine adäquate Abbildung der speziellen, geeigneten Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext dar. Die Studie LocoMMotion umfasst indessen ein Patientenkollektiv, welches ausschließlich die Anforderungen des zugelassenen Anwendungsgebietes hinsichtlich Vorbehandlung und Refraktärität widerspiegelt. Die individuell zu beurteilende medizinische Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie ist hiervon nicht zwangsläufig abgedeckt, sodass Strukturungleichheiten hinsichtlich spezieller Patientencharakteristika erwartbar sind. Da aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion eine vergleichende Analyse generiert wird, ist es notwendig, die beobachteten Imbalancen in der statistischen Auswertung zu berücksichtigen, um einer Verzerrung der Ergebnisse durch Confounding vorzubeugen. Durch die Wahl geeigneter Adjustierungsmethoden (Propensity Score-basierte Gewichtung gemäß des ATT-Ansatzes) wird die Übertragbarkeit der vergleichenden Analyse auf den Versorgungskontext gewährleistet (siehe Abschnitt 4.2.5.6.3.1.2).

4.3.2.2.2.8 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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 4-39: 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		
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	ja	ja	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Die Zuordnung der Studienteilnehmer zu den einarmigen Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfolgt nicht randomisiert. Die Rekrutierung erfolgt unabhängig je Studie. Da sich die Rekrutierungszeiträume Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion überschneiden, ist die zeitliche Parallelität der Gruppen sichergestellt. In die Studie CARTITUDE-1 wurden Patienten zwischen dem 5. Juli 2018 und dem 22. Juni 2020 eingeschlossen. In die Studie LocoMMotion wurden Patienten zwischen dem 2. August 2019 und dem 26. Oktober 2020 eingeschlossen. Die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion wurden mit identischen Einschlusskriterien für die Studienpopulationen designt. Prognostische Faktoren, welche relevante Confounder aufgrund einer bestehenden Strukturungleichheit zwischen den Behandlungsgruppen in der vergleichenden Analyse darstellen, werden im statistischen Modell als Kovariablen berücksichtigt. Die Identifikation der relevanten Confounder erfolgt systematisch unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Literatur sowie Konsultation medizinischer Experten. Da die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion in unterschiedlichen Zentren durchgeführt wurden, liegt keine systematische Verzerrung bei der Rekrutierung der Patienten vor. Es handelt sich bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion um Open-Label-Studien; weder Patienten noch behandelnde Personen sind verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist gewährleistet, da alle erhobenen Endpunkte und durchgeführten Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert sind. Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist nachvollziehbar und entspricht dem ITT-Prinzip. Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung zur Nachbildung einer Zielstudie. Die emulierte Zielstudie weist in der Gesamtschau ein geringes Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf.

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 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	Gesamt- überleben	PFS, Ansprechen	Patienten- berichtete Endpunkte (EQ-5DVAS, EORTC QLQ- C30, EORTC QLQ-MY20)	Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelom- therapie	Verträglichkeit (Hauptkategorien, SOC und PT, UE von besonderem Interesse)
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

4.3.2.2.3.1 Endpunkte Mortalität – nicht randomisierte vergleichende Studien

4.3.2.2.3.1.1 Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-1	<p><i>Operationalisierung:</i> Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Apherese (Index-Zeitpunkt) und Tod des Studienteilnehmers. Als Ereignis gilt jeder Todesfall, unabhängig von der Ursache.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der ITT-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen wurden. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies alle Patienten, die einer Apherese unterzogen wurden.</p> <p><i>Zensierung:</i> Wenn der Überlebensstatus unbekannt ist, erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes. Patienten, die nach dem Zurückziehen der Einverständniserklärung versterben gehen als Ereignis in die Auswertung ein.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 11.01.2022 (USA-Kohorte) und 28.08.2022 (Japan-Kohorte).</p>
LocoMMotion	<p><i>Operationalisierung:</i> Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Index-Zeitpunkt) und Tod des Studienteilnehmers. Als Ereignis gilt jeder Todesfall, unabhängig von der Ursache.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der ITT-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen wurden. In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle Patienten nach dem Screening.</p> <p><i>Zensierung:</i> Die Zensierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p>

	<p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 4. Datenschnitt vom 02.11.2021.</p>
Emulierte Zielstudie (CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion)	<p>Die Beschreibung der Operationalisierung, der Analyse-Population, der Zensierung und der Datenschnitte erfolgt auf Ebene der Einzelstudien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.</p> <p><i>Auswertungen:</i> Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Naive Analyse:</u> Die mediane Gesamtüberlebenszeit mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) fließt dabei als einzige erklärende Variable in das Modell ein. - <u>Adjustierte Analyse: Propensity Score-basierte Gewichtung (ATT-Ansatz):</u> Zur Adjustierung für Confounding wird eine Propensity Score basierte Gewichtung angewendet. Die Propensity-Scores je Patient werden mittels eines multivariablen logistischen Regressionsmodells berechnet, welches die Gesamtheit aller relevanten Confounder als erklärende Variablen berücksichtigt. Patienten des Kontrollarms (LocoMMotion) werden mittels ihrer Propensity-Scores gewichtet, um Strukturgleichheit mit dem Interventionsarm (CARTITUDE-1) herzustellen (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten, ATT-Ansatz). Im Sinne der Target-Trial-Emulation wird somit eine Analyse-Population generiert, welche innerhalb einer theoretisch konzipierten RCT, die zur Untersuchung der zugrundeliegenden Fragestellung geeignet ist, eingeschlossen worden wäre. Die mediane Gesamtüberlebenszeit mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Hierbei wird die Gewichtung des Kontrollarm entsprechend der Propensity Scores berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, welches die Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) als erklärender Variable berücksichtigt. Die Berechnung erfolgt in der mittels Propensity Scores gewichteten Population. <p>Neben der naiven und der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) werden für den Endpunkt Gesamtüberleben Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Konsistenz und Robustheit des Therapieeffektes zu untersuchen. Die im folgenden aufgeführten Sensitivitätsanalysen erfolgen unter Verwendung des Haupt- sowie des Sensitivitätsadjustierungssets für Confounder. Auch für die Propensity Score basierte Gewichtung mittels ATT-Ansatz werden Analysen unter Verwendung des Confounder Sensitivitätsadjustierungssets durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Adjustierte Analyse: Multivariable Regression</u> Zur Überprüfung der Konsistenz und Robustheit des Therapieeffektes werden das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Zur Adjustierung für Confounding fließen neben der Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) alle relevanten Confounder als erklärende Variablen in das Modell ein.

<ul style="list-style-type: none"> - <u>Propensity Score-basierte Gewichtung (ATE-Ansatz) mit Trunkierung</u> Die Propensity-Scores je Patient werden mittels eines multivariablen logistischen Regressionsmodells berechnet, welches die Gesamtheit aller relevanten Confounder als erklärende Variablen berücksichtigt. Patienten des Kontrollarms (LocoMMotion), sowie des Interventionsarms (CARTITUDE-1) werden mittels ihrer Propensity-Scores gewichtet, um Strukturgleichheit herzustellen (durchschnittlicher Behandlungseffekt in der Population, ATE-Ansatz). Es erfolgt eine Trunkierung bei der 2,5% bzw. der 97,5% Perzentilen der Propensity Score Verteilung, d.h. die Gewichte von Patienten mit Propensity Scores unterhalb bzw. oberhalb der Perzentile werden auf den Wert gesetzt, die dem Wert der Perzentilen entspricht. Die Trunkierung stellt damit einen Ansatz im Umgang mit extremen Gewichten dar. - <u>Propensity Score-basierte Gewichtung (ATE-Ansatz) mit Trimmung</u> Die Propensity-Scores je Patient werden mittels eines multivariablen logistischen Regressionsmodells berechnet, welches die Gesamtheit aller relevanten Confounder als erklärende Variablen berücksichtigt. Patienten des Kontrollarms (LocoMMotion), sowie des Interventionsarms (CARTITUDE-1) werden mittels ihrer Propensity-Scores gewichtet, um Strukturgleichheit herzustellen (durchschnittlicher Behandlungseffekt in der Population, ATE-Ansatz). Durch die Trimmung werden Patienten mit einem Propensity Score unterhalb 2,5% bzw. oberhalb der 97,5% Perzentilen der Propensity Score Verteilung aus der Analyse ausgeschlossen. Damit stellt die Trimmung einen weiteren Ansatz im Umgang mit extremen Gewichten dar. - <u>Propensity-Score-basiertes Matching</u> Die Propensity-Scores je Patient werden mittels eines multivariablen logistischen Regressionsmodells berechnet, welches die Gesamtheit aller relevanten Confounder als erklärende Variablen berücksichtigt. Beim Propensity-Score Matching wird jedem Patienten aus dem Interventionsarm (CARTITUDE-1) ein Patient aus dem Kontrollarm (LocoMMotion) mit einem gleichen Propensity Score zugeordnet. Die Paare bilden eine Pseudo-Population in welcher Strukturgleichheit hergestellt wird. Patienten, denen aufgrund sehr großer bzw. sehr kleiner Propensity Scores kein Patient aus der anderen Behandlungsgruppe zugeordnet werden kann, werden ausgeschlossen. <p><u>Anwendung des Sensitivitätsadjustierungssets:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Adjustierte Analyse: Propensity Score-basierte Gewichtung (ATT-Ansatz) - Adjustierte Analyse: Multivariable Regression - Propensity Score-basierte Gewichtung (ATE-Ansatz) mit Trunkierung - Propensity Score-basierte Gewichtung (ATE-Ansatz) mit Trimmung - Propensity-Score-basiertes Matching
<p>Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt); ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); bzw.: beziehungsweise; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); USA: United States of America (Vereinigte Staaten); vs.: versus</p>

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

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

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label Studien, die für vergleichende Analysen im Sinne der Nachbildung einer Zielstudie herangezogen werden. Die Erhebung der Daten zum *Gesamtüberleben* erfolgt unverblindet. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Alle Patienten, die in die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Es liegt kein Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar. Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

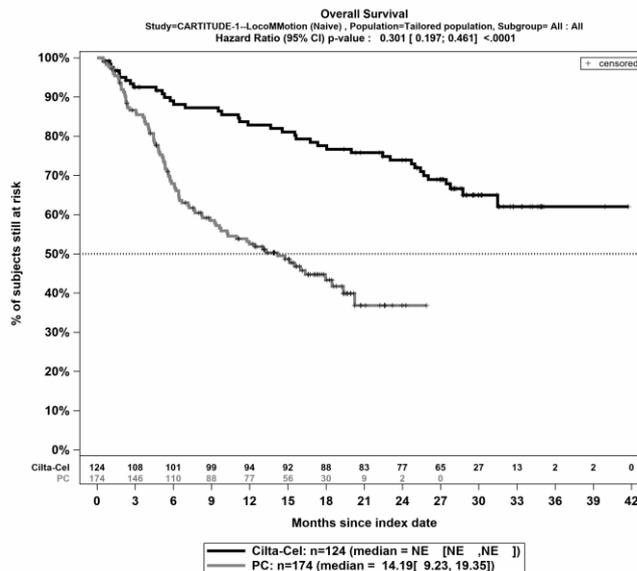
Endpunkt Vergleich Analysemethodik	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion					
Naive Analyse ^b	39/124 (31,5%)	NA [NA; NA]	91/174 (52,3%)	14,19 [9,23; 19,35]	0,30 [0,20; 0,46] p<0,0001
ATT ^c	39/124 (31,5%)	NA [NA; NA]	106/174 (60,9%)	8,87 [6,47; 11,76]	0,24 [0,16; 0,38] p<0,0001
Sensitivitätsanalysen					
Multivariable Regression ^d	39/124 (31,5%)	NA [NA; NA]	91/174 (52,3%)	14,19 [9,23; 19,35]	0,29 [0,17; 0,49] p<0,0001
ATE – trunkiert ^e	32/106 (30,2%)	NA [NA; NA]	90/164 (55,0%)	11,76 [8,28; 17,94]	0,28 [0,18; 0,43] p<0,0001
ATE – getrimmt ^e	24/84 (29,0%)	NA [31,47; NA]	55/103 (54,1%)	11,96 [8,28; 18,46]	0,27 [0,16; 0,46] p<0,0001
Matching ^f	17/57 (29,8%)	NA [28,75; NA]	33/57 (57,9%)	9,63 [6,11; 18,46]	0,27 [0,15; 0,51] <0,0001

Endpunkt Vergleich	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik					
<p>a: ITT-Population</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der beider Behandlungsgruppen mittels IPW basierend auf den Propensity Scores und zweiseitige Trunkierung bzw. Trimmung an 2,5% Perzentile</p> <p>f: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; 1:1 Matching der Patienten anhand des Propensity Scores</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>					

CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

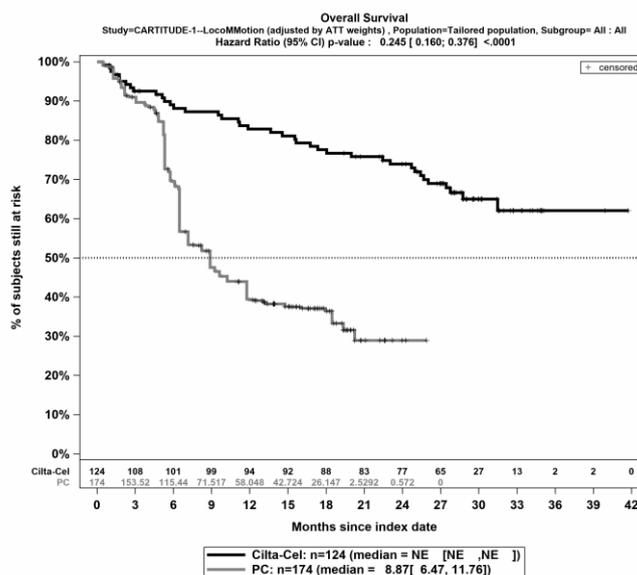
Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben im Behandlungsarm 39 Ereignisse (31,5%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (52,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 14,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,30 [0,20; 0,46]; p<0,0001).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben im Behandlungsarm 39 Ereignisse (31,5%) und im Kontrollarm 106 Ereignisse (60,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 8,87 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,24 [0,16; 0,38]; p<0,0001).



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurven für *Gesamtüberleben* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurven für *Gesamtüberleben* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Sensitivitätsanalysen - Hauptadjustierungsset

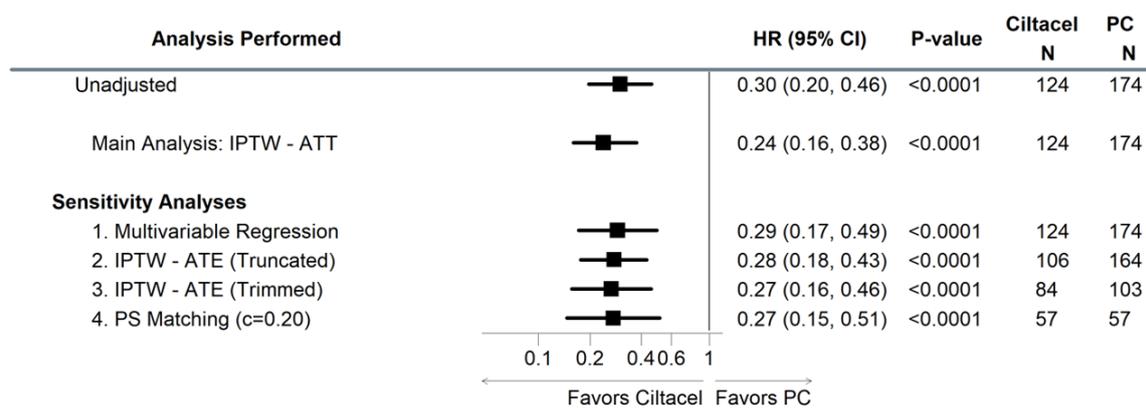
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben im Behandlungsarm 39 Ereignisse (31,5%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (52,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im

Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 14,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,29 [0,17; 0,49]; $p<0,0001$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATE-Ansatz mit Trunkierung) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben im Behandlungsarm 32 Ereignisse (30,2%) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (55,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 11,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,28 [0,18; 0,43]; $p<0,0001$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATE-Ansatz mit Trimmung) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben im Behandlungsarm 24 Ereignisse (29,0%) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (54,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 11,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,27 [0,16; 0,46]; $p<0,0001$).

Im mittels Propensity Score Matching adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben im Behandlungsarm 17 Ereignisse (29,8%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (57,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 9,63 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,27 [0,15; 0,51]; $p<0,0001$).



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-14: Forest Plot Sensitivitätsanalysen für *Gesamtüberleben* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion, Hauptadjustierungsset

Sensitivitätsanalysen – Sensitivitätsadjustierungsset

Tabelle 4-44: Sensitivitätsadjustierungsset, Ergebnisse für Gesamtüberleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt Vergleich	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik					
Gesamtüberleben					
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion					
ATT ^c Sensitivitäts-adjustierungsset	39/124 (31,5%)	NA [NA; NA]	123/174 (70,5%)	11,76 [7,16; 11,76]	0,22 [0,14; 0,34] <0,0001
Multivariable Regression ^d Sensitivitäts-adjustierungsset	39/124 (31,5%)	NA [NA; NA]	91/174 (52,3%)	14,19 [9,23; 19,35]	0,30 [0,16; 0,56] <0,0001
ATE – trunziert ^e Sensitivitäts-adjustierungsset	30/93 (32,3%)	NA [31,47; NA]	79/149 (52,8%)	11,76 [8,87; 19,35]	0,30 [0,19; 0,48] <0,0001
ATE – getrimmt ^e Sensitivitäts-adjustierungsset	11/48 (22,7%)	NA [31,47; NA]	57/109 (51,8%)	12,39 [8,28; 19,35]	0,24 [0,12; 0,47] <0,0001
Matching ^f Sensitivitäts-adjustierungsset	16/47 (34,0%)	NA [28,75; NA]	23/47 (48,9%)	15,97 [7,16; NA]	0,36 [0,18; 0,71] 0,0035
a: ITT-Population					
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen					
c: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores					
d: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen					
e: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der beider Behandlungsgruppen mittels IPW basierend auf den Propensity Scores und zweiseitige Trunkierung bzw. Trimmung um 2,5% Perzentile					

f: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; 1:1 Matching der Patienten anhand des Propensity Scores

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben, unter Verwendung des Sensitivitätsadjustierungssets, im Behandlungsarm 39 Ereignisse (31,5%) und im Kontrollarm 123 Ereignisse (70,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 11,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,22 [0,14; 0,34]; $p < 0,0001$).

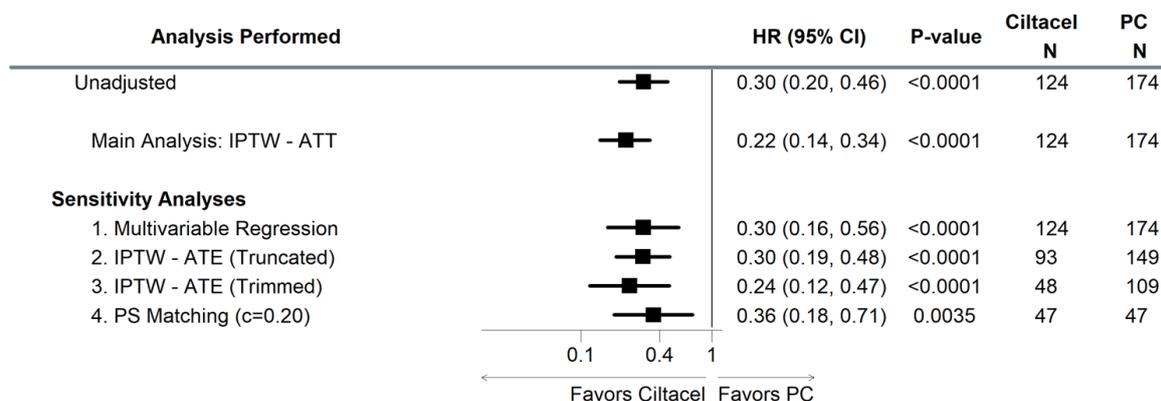
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben, unter Verwendung des Sensitivitätsadjustierungssets, im Behandlungsarm 39 Ereignisse (31,5%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (52,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 14,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,30 [0,16; 0,56]; $p < 0,0001$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATE-Ansatz mit Trunkierung) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben, unter Verwendung des Sensitivitätsadjustierungssets, im Behandlungsarm 30 Ereignisse (32,3%) und im Kontrollarm 79 Ereignisse (52,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 11,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,30 [0,19; 0,48]; $p < 0,0001$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATE-Ansatz mit Trimmung) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben, unter Verwendung des Sensitivitätsadjustierungssets, im Behandlungsarm 11 Ereignisse (22,7%) und im Kontrollarm 57 Ereignisse (51,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 12,39 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,24 [0,12; 0,47]; $p < 0,0001$).

Im mittels Propensity Score Matching adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben, unter Verwendung des Sensitivitätsadjustierungssets, im Behandlungsarm 16 Ereignisse (34,0%) und im Kontrollarm

23 Ereignisse (48,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 15,97 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,36 [0,18; 0,71]; p<0,0035).



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-15: Forest Plot Sensitivitätsanalysen für Gesamtüberleben für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion, Sensitivitätsadjustierungsset

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 Endpunkte Morbidität – nicht randomisierte vergleichende Studien

4.3.2.2.3.2.1 Progressionsfreies Überleben

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-1	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit zwischen Apherese (Index-Zeitpunkt) und erster dokumentierter Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder Tod des Studienteilnehmers aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der ITT-Population durchgeführt, definiert als die Population</p>

	<p>aller Studienteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen wurden. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies alle Patienten, die einer Apherese unterzogen wurden.</p> <p><i>Zensierung:</i> 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 adäquate Krankheitsbeurteilung nach Index-Zeitpunkt erfolgt ist und der Studienteilnehmer nicht verstorben ist, erfolgt die Zensierung zum Index-Zeitpunkt.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 11.01.2022 (USA-Kohorte) und 28.08.2022 (Japan-Kohorte).</p>
LocoMMotion	<p><i>Operationalisierung:</i> Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit zwischen Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Index-Zeitpunkt) und erster dokumentierter Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder Tod des Studienteilnehmers aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der ITT-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen wurden. In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle Patienten nach dem Screening.</p> <p><i>Zensierung:</i> Die Zensierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 4. Datenschnitt vom 02.11.2021.</p>
Emulierte Zielstudie (CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion)	<p>Die Beschreibung der Operationalisierung, der Analyse-Population, der Zensierung und der Datenschnitte erfolgt auf Ebene der Einzelstudien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.</p> <p><i>Auswertungen:</i> Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die naive Analyse und adjustierte Analyse (Propensity Score-basierte Gewichtung mittels ATT-Ansatz) erfolgen analog zum Endpunkt Gesamtüberleben. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird die multivariable Regression als Sensitivitätsanalyse dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention To Treat; USA: United States of America (Vereinigte Staaten); vs.: versus</p>	

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

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

Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für Progressionsfreies Überleben – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label Studien, die für vergleichende Analysen im Sinne der Nachbildung einer Zielstudie herangezogen werden. Das *Progressionsfreie Überleben* 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 *Progressionsfreies Überleben* als vollständig verblindet angesehen werden. Alle Patienten, die in die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Es liegt kein Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar. Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

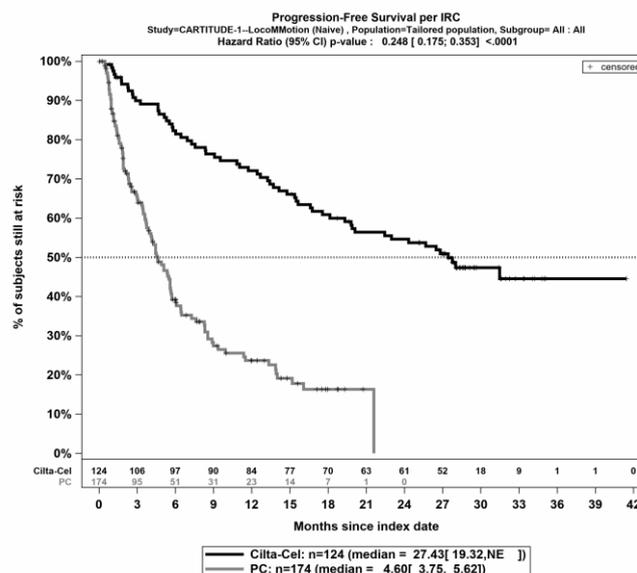
Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik					
Progressionsfreies Überleben					
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion					
Naive Analyse ^b	61/124 (49,2%)	27,43 [19,32; NA]	116/174 (66,7%)	4,60 [3,75; 5,62]	0,25 [0,17; 0,35] p<0,0001
ATT ^c	61/124 (49,2%)	27,43 [19,32; NA]	128/174 (73,6%)	3,88 [2,46; 4,60]	0,17 [0,12; 0,24] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	61/124 (49,2%)	27,43 [19,32; NA]	116/174 (66,7%)	4,60 [3,75; 5,62]	0,19 [0,12; 0,31] p<0,0001
<p>a: ITT-Population</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>					

CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben im Behandlungsarm 61 Ereignisse (49,2%) und im Kontrollarm 116 Ereignisse (66,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 27,43 Monate im Behandlungsarm und 4,60 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,25 [0,17; 0,35]; p<0,0001).

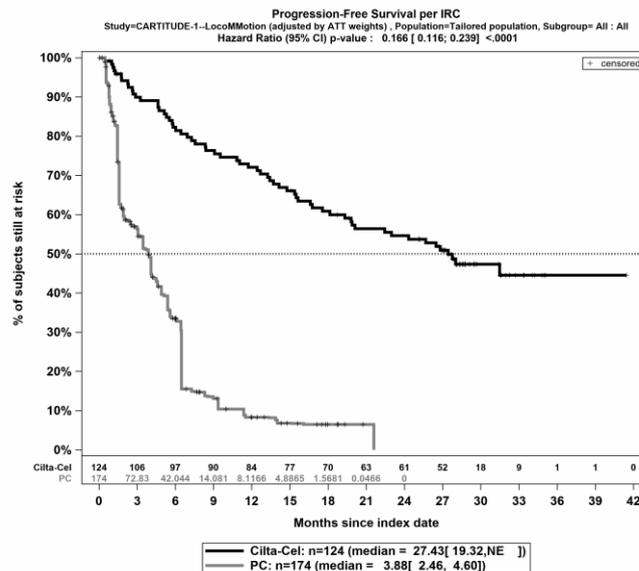
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben im Behandlungsarm 61 Ereignisse (49,2%) und im Kontrollarm 128 Ereignisse (73,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 27,43 Monate im Behandlungsarm und 3,88 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,17 [0,12; 0,24]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben im Behandlungsarm 61 Ereignisse (49,2%) und im Kontrollarm 116 Ereignisse (66,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 27,43 Monate im Behandlungsarm und 4,60 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,19 [0,12; 0,31]; p<0,0001).



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurven für *Progressionsfreies Überleben* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurven für *Progressionsfreies Überleben* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2.2 Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls

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 Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-1	<p><i>Operationalisierung:</i> Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen Apherese (Index-Zeitpunkt) und dem Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Der Tod durch Krankheitsprogression ohne den Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie geht als Ereignis in die Analyse ein.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der ITT-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen wurden. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies alle Patienten, die einer Apherese unterzogen wurden.</p>

	<p><i>Zensierung:</i> 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>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 11.01.2022 (USA-Kohorte) und 28.08.2022 (Japan-Kohorte).</p>
LocoMMotion	<p><i>Operationalisierung:</i> Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Index-Zeitpunkt) und dem Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Der Tod durch Krankheitsprogression ohne den Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie geht als Ereignis in die Analyse ein.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der ITT-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen wurden. In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle Patienten nach dem Screening.</p> <p><i>Zensierung:</i> Die Zensierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 4. Datenschnitt vom 02.11.2021.</p>
Emulierte Zielstudie (CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion)	<p>Die Beschreibung der Operationalisierung, der Analyse-Population, der Zensierung und der Datenschnitte erfolgt auf Ebene der Einzelstudien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.</p> <p><i>Auswertungen:</i> Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die naive Analyse und adjustierte Analyse (Propensity Score-basierte Gewichtung mittels ATT-Ansatz) erfolgen analog zum Endpunkt Gesamtüberleben. Für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls wird die multivariable Regression als Sensitivitätsanalyse dargestellt.</p>
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; ITT: Intention To Treat; USA: United States of America (Vereinigte Staaten); vs.: versus	

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

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

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label Studien, die für vergleichende Analysen im Sinne der Nachbildung einer Zielstudie herangezogen werden. Der Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird durch den behandelnden Arzt aufgrund einer Krankheitsprogression des Studienteilnehmers eingeleitet. Demzufolge ist der Endpunkterheber nicht verblindet. Alle Patienten, die in die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Durch die post hoc Auswertung des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls* besteht grundsätzlich ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Die Einleitung einer nachfolgenden Myelomtherapie erfolgt nach einer dokumentierten Krankheitsprogression primär auf Grundlage patientenindividueller Entscheidungsgründe. Da sich die Patientenrelevanz des Endpunktes insbesondere aus dem Ende eines therapiefreien Intervalls ergibt, ist die Dokumentation der Gründe einzelner patientenindividueller Entscheidungen von nachrangiger Relevanz. Die Einleitung einer Folgetherapie ist objektiv dokumentiert und kann somit auch post hoc unverzerrt ausgewertet werden. Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls* als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik					
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls					
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion					
Naive Analyse ^b	54/124 (43,5%)	NA [22,08; NA]	134/174 (77,0%)	5,36 [4,43; 6,41]	0,24 [0,17; 0,34] p<0,0001
ATT ^c	54/124 (43,5%)	NA [22,08; NA]	155/174 (89,1%)	4,37 [3,84; 5,32]	0,15 [0,10; 0,21] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	54/124 (43,5%)	NA [22,08; NA]	134/174 (77,0%)	5,36 [4,43; 6,41]	0,19 [0,12; 0,29] p<0,0001
<p>a: ITT-Population</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); bzw.: beziehungsweise; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>					

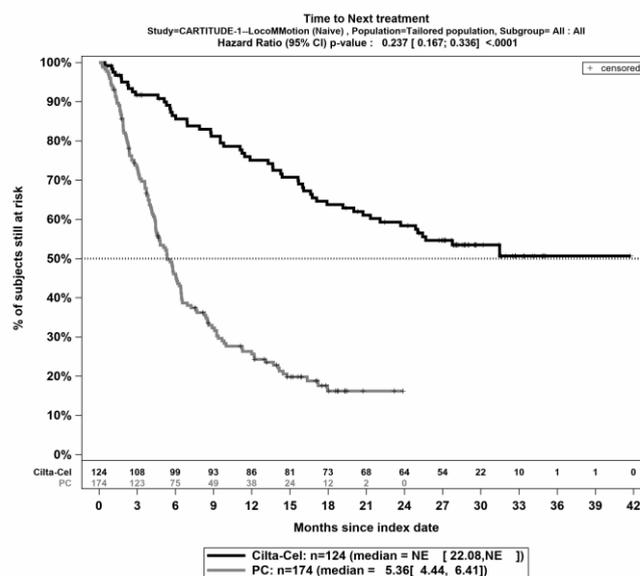
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls im Behandlungsarm

54 Ereignisse (43,5%) und im Kontrollarm 134 Ereignisse (77,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 5,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,24 [0,17; 0,34]; $p < 0,0001$).

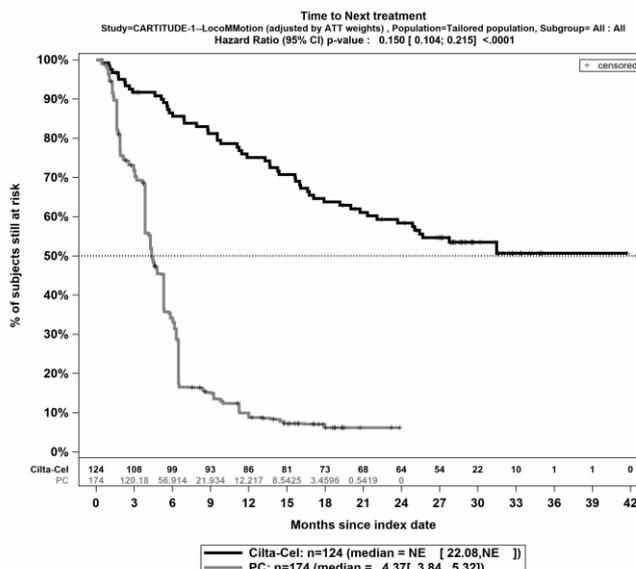
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls im Behandlungsarm 54 Ereignisse (43,5%) und im Kontrollarm 155 Ereignisse (89,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 4,37 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,15 [0,10; 0,21]; $p < 0,0001$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls im Behandlungsarm 54 Ereignisse (43,5%) und im Kontrollarm 134 Ereignisse (77,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 5,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,19 [0,12; 0,29]; $p < 0,0001$).



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurven für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurven für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2.3 Ansprechen

4.3.2.2.3.2.3.1 Ansprechrate

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-1	<p><i>Operationalisierung:</i></p> <p>Ansprechen wird gemäß den IMWG-Kriterien unterteilt in:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (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) <p>Die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die mindestens eine PR oder besser erreichen.</p> <p>Die Rate des sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR-Rate) ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die mindestens eine VGPR oder besser erreichen.</p>

	<p>Die Rate des vollständigen Ansprechens (CR-Rate) ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die eine CR oder sCR erreichen.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der ITT-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen wurden. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies alle Patienten, die einer Apherese unterzogen wurden.</p> <p><i>Zensierungen:</i> Nicht zutreffend, da der Endpunkt dichotom ausgewertet wird.</p> <p><i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 11.01.2022 (USA-Kohorte) und 28.08.2022 (Japan-Kohorte).</p>
LocoMMotion	<p><i>Operationalisierung:</i> Die Operationalisierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der ITT-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen wurden. In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle Patienten nach dem Screening.</p> <p><i>Zensierungen:</i> Nicht zutreffend, da der Endpunkt dichotom ausgewertet wird.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 4. Datenschnitt vom 02.11.2021.</p>
Emulierte Zielstudie (CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion)	<p>Die Beschreibung der Operationalisierung, der Analyse-Population, der Zensierung und der Datenschnitte erfolgt auf Ebene der Einzelstudien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.</p> <p><i>Auswertungen:</i> Der Endpunkt wird dichotom ausgewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Naive Analyse:</u> Zur Quantifizierung des Therapieeffektes werden das OR, das RR und die RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. - <u>Adjustierte Analyse: Propensity-Score-basierte Gewichtung (ATT-Ansatz):</u> Zur Adjustierung für Confounding wird ein Propensity-Score basierte Gewichtung angewendet. Die Berechnung der Propensity-Scores und die Gewichtung erfolgt analog zum Endpunkt Gesamtüberleben. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes das OR, das RR und die RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion berechnet, welches die Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) als erklärende Variable berücksichtigt. Die Berechnung erfolgt in der mittels Propensity Scores gewichteten Population.

	<p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>- <u>Adjustierte Analyse: Multivariable Regression:</u></p> <p>Zur Überprüfung der Konsistenz und Robustheit des Therapieeffektes werden das OR, das RR und die RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels generalisierter linearer Modelle mit entsprechender Link-Funktion berechnet. Zur Adjustierung für Confounding fließen neben der Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) alle relevanten Confounder als erklärende Variablen in das Modell ein.</p>
<p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); bzw.: beziehungsweise; CBR: Clinical Benefit Rate; CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MR: Minimal Response; OR: Odds Ratio; ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrate); PR: Partial Response (teilweises Ansprechen); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: Stringent Complete Response; USA: United States of America (Vereinigte Staaten); VGPR: Very Good Partial Response (sehr gutes teilweises Ansprechen); vs.: versus</p>	

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

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

Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für Ansprechrates – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label Studien, die für vergleichende Analysen im Sinne der Nachbildung einer Zielstudie herangezogen werden. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt dabei anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus, wodurch der

Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Alle Patienten, die in die Studien CARTITUDE1 und LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Es liegt kein Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar. Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkte *Ansprechrate* als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Ansprechrate aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel	Patientenindividuelle Therapie	Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik					
Gesamtansprechrate (≥PR)					
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion					
Naive Analyse ^b	103/124 (83,1%)	54/174 (31,0%)	10,90 [6,17; 19,25] p<0,0001	2,68 [2,12; 3,39] p<0,0001	52,00% [42,50%; 61,60%] p<0,0001
ATT ^c	103/124 (83,1%)	31/174 (17,8%)	23,03 [12,51; 42,42] p<0,0001	4,73 [3,40; 6,59] p<0,0001	66,00% [57,00%; 74,00%] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	103/124 (83,1%)	54/174 (31,0%)	36,34 [13,70; 96,42] p<0,0001	2,08 [0,71; 6,10] p=0,1753	NA% [NA%; NA%] NA ^e
Sehr gutes partielles Ansprechen (≥VGPR)					
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion					

Endpunkt Vergleich Analysemethodik	Ciltacel	Patientenindividuelle Therapie	Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^b	100/124 (80,6%)	22/174 (12,6%)	28,79 [15,31; 54,12] p<0,0001	6,38 [4,28; 9,52] p<0,0001	68,00% [59,50%; 76,50%] p<0,0001
ATT ^c	100/124 (80,6%)	12/174 (6,9%)	57,41 [27,37; 120,38] p<0,0001	11,92 [6,82; 20,83] p<0,0001	74,00% [66,00%; 82,00%] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	100/124 (80,6%)	22/174 (12,6%)	76,78 [26,35; 223,71] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e
Vollständiges Ansprechen (≥ CR)					
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion					
Naive Analyse ^b	83/124 (66,9%)	1/174 (0,6%)	350,22 [47,35; 2590,10] p<0,0001	116,50 [16,43; 825,38] p<0,0001	66,40% [58,00%; 74,70%] p<0,0001
ATT ^c	83/124 (66,9%)	0/174 (0,0%)	1237,50 [30,64; 49981,00] p=0,0002	409,84 [10,38; 16179,00] p=0,0013	67,00% [58,00%; 75,00%] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	83/124 (66,9%)	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA] p=0,1471 ^e	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e
Stringentes vollständiges Ansprechen (= sCR)					
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion					
Naive Analyse ^b	83/124 (66,9%)	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	66,90% [58,70%; 75,20%] p<0,0001
ATT ^c	83/124 (66,9%)	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	66,00% [49,00%; 83,00%] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	83/124 (66,9%)	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^e

Endpunkt	Ciltacel	Patientenindividuelle Therapie	Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik					
<p>a: 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</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>f: Der Effektschätzer ist nicht berechenbar, da in einem Arm keine Ereignisse auftreten.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: Stringent Complete Response; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>					

Gesamtansprechrates (\geq PR) - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtansprechrates (\geq PR) im Behandlungsarm 103 Ereignisse (83,1%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (31,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=10,90 [6,17; 19,25]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,68 [2,12; 3,39]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=52,00% [42,50%; 61,60%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtansprechrates (\geq PR) im Behandlungsarm 103 Ereignisse (83,1%) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (17,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=23,03 [12,51; 42,42]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=4,73 [3,40; 6,59]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=66,00% [57,00%; 74,00%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtansprechrates (\geq PR) im Behandlungsarm 103 Ereignisse

(83,1%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (31,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=36,34 [13,70; 96,42]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Sehr gutes partielles Ansprechen (\geq VGPR) - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Sehr gutes partielles Ansprechen (\geq VGPR) im Behandlungsarm 100 Ereignisse (80,6%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (12,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=28,79 [15,31; 54,12]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=6,38 [4,28; 9,52]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=68,00% [59,50%; 76,50%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Sehr gutes partielles Ansprechen (\geq VGPR) im Behandlungsarm 100 Ereignisse (80,6%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=57,41 [27,37; 120,38]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=11,92 [6,82; 20,83]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=74,00% [66,00%; 82,00%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Sehr gutes partielles Ansprechen (\geq VGPR) im Behandlungsarm 100 Ereignisse (80,6%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (12,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=76,78 [26,35; 223,71]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Vollständiges Ansprechen (\geq CR) - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Vollständiges Ansprechen (\geq CR) im Behandlungsarm 83 Ereignisse (66,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=350,22 [47,35; 2590,10]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=116,50 [16,43; 825,38]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=66,40% [58,00%; 74,70%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Vollständiges Ansprechen (\geq CR) im Behandlungsarm 83 Ereignisse (66,9%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1237,50 [30,64; 49981,00]; $p=0,0002$), das Relative Risiko (RR=409,84 [10,38; 16179,00]; $p=0,0013$) und die Risikodifferenz (RD=67,00% [58,00%; 75,00%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Stringentes vollständiges Ansprechen (\geq CR) im Behandlungsarm 83 Ereignisse (66,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Stringentes vollständiges Ansprechen (= sCR) - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Stringentes vollständiges Ansprechen (= sCR) im Behandlungsarm 83 Ereignisse (66,9%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=66,90% [58,70%; 75,20%]; $p < 0,0001$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Stringentes vollständiges Ansprechen (= sCR) im Behandlungsarm 83 Ereignisse (66,9%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=66.00% [49.00%; 83.00%]; $p < 0,0001$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Stringentes vollständiges Ansprechen (= sCR) im Behandlungsarm 83 Ereignisse (66,9%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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 Zeit bis zum Ersten Ansprechen

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Zeit bis zum ersten Ansprechen

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-1	<p><i>Operationalisierung:</i> Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als die Zeit zwischen Apherese (Index-Zeitpunkt) und der ersten Wirksamkeitsevaluation, zu welcher Studienteilnehmer die Kriterien für ein PR oder besser erfüllt.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR durchgeführt. Diese ist definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer (alle Patienten mit Apherese) mit mindestens einer adäquaten Erhebung des Krankheitsstatus nach der Erhebung zum Index-Zeitpunkt, die mindestens eine PR erreicht haben.</p> <p><i>Zensierung:</i> Da die Analyse in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR durchgeführt wird, erfolgt keine Zensierung.</p>

	<p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 11.01.2022 (USA-Kohorte) und 28.08.2022 (Japan-Kohorte).</p>
LocoMMotion	<p><i>Operationalisierung:</i> Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als die Zeit zwischen Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Index-Zeitpunkt) und der ersten Wirksamkeitsevaluation, zu welcher Studienteilnehmer die Kriterien für ein PR oder besser erfüllen.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR durchgeführt. Diese ist definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer (alle Patienten nach Screening) mit mindestens einer adäquaten Erhebung des Krankheitsstatus nach der Erhebung zum Index-Zeitpunkt, die mindestens eine PR erreicht haben.</p> <p><i>Zensierung:</i> Da die Analyse in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR durchgeführt wird, erfolgt keine Zensierung.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 4. Datenschnitt vom 02.11.2021.</p>
Emulierte Zielstudie (CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion)	<p>Die Beschreibung der Operationalisierung, der Analyse-Population, der Zensierung und der Datenschnitte erfolgt auf Ebene der Einzelstudien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.</p> <p><i>Auswertungen:</i> Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die naive Analyse und adjustierte Analyse (Propensity Score-basierte Gewichtung mittels ATT-Ansatz) erfolgen analog zum Endpunkt Gesamtüberleben. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen wird die multivariable Regression als Sensitivitätsanalyse dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); PR: Partial Response (teilweises Ansprechen); USA: United States of America (Vereinigte Staaten); vs.: versus</p>	

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

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

Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte für Zeit bis zum ersten Ansprechen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label Studien, die für vergleichende Analysen im Sinne der Nachbildung einer Zielstudie herangezogen werden. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt dabei anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Alle Patienten, die in die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Es liegt kein Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar. Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkte *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ansprechen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt Vergleich Analysemethodik	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten Ansprechen					
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion					
Naive Analyse ^b	103/103 (100,0%)	2,50 [2,43; 2,56]	54/54 (100,0%)	1,84 [0,99; 2,37]	0,72 [0,52; 1,01] p=0,0583
ATT ^c	103/103 (100,0%)	2,50 [2,43; 2,56]	31/31 (100,0%)	0,95 [0,03; 1,87]	0,49 [0,32; 0,74] p=0,0007
Multivariable Regression ^d	103/103 (100,0%)	2,50 [2,43; 2,56]	54/54 (100,0%)	1,84 [0,99; 2,37]	0,52 [0,30; 0,89] p=0,0182
<p>a: Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>					

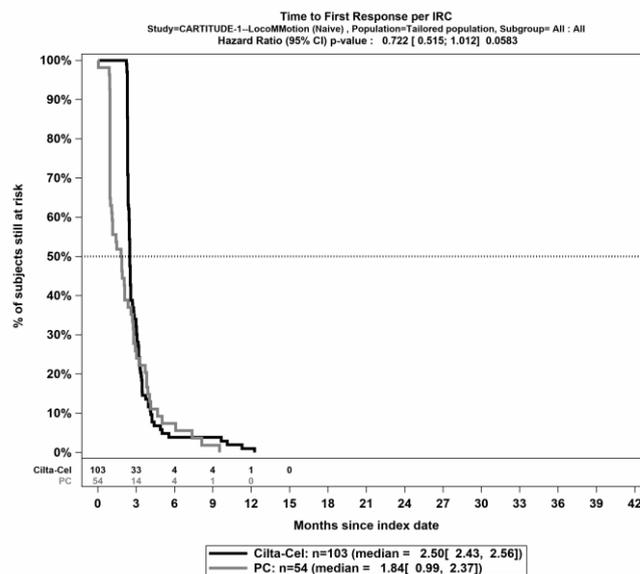
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen im Behandlungsarm 103 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (100,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,50 Monate im Behandlungsarm und 1,84 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,52; 1,01]; p=0,0583).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen im

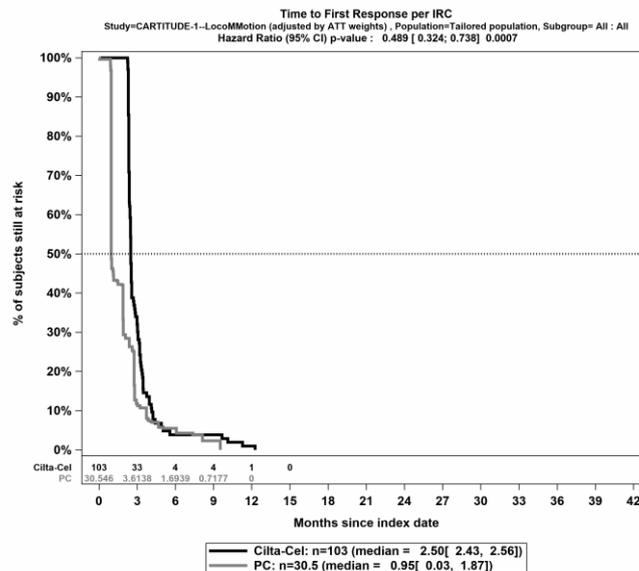
Behandlungsarm 103 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (100,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,50 Monate im Behandlungsarm und 0,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=0,49 [0,32; 0,74]; p=0,0007).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen im Behandlungsarm 103 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (100,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,50 Monate im Behandlungsarm und 1,84 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=0,52 [0,30; 0,89]; p=0,0182).



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurven für *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurven für *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2.3.3 Dauer des Ansprechens

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-1	<p><i>Operationalisierung:</i> 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.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR durchgeführt. Diese ist definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer (alle Patienten mit Apherese) mit mindestens einer adäquaten Erhebung des Krankheitsstatus nach der Erhebung zum Index-Zeitpunkt, die mindestens eine PR erreicht haben.</p>

	<p><i>Zensierung:</i> 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>Datenschnitte:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 11.01.2022 (USA-Kohorte) und 28.08.2022 (Japan-Kohorte).</p>
LocoMMotion	<p><i>Operationalisierung:</i> Die Operationalisierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR durchgeführt. Diese ist definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer (alle Patienten nach Screening) mit mindestens einer adäquaten Erhebung des Krankheitsstatus nach der Erhebung zum Index-Zeitpunkt, die mindestens eine PR erreicht haben.</p> <p><i>Zensierung:</i> Die Zensierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 4. Datenschnitt vom 02.11.2021.</p>
Emulierte Zielstudie (CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion)	<p>Die Beschreibung der Operationalisierung, der Analyse-Population, der Zensierung und der Datenschnitte erfolgt auf Ebene der Einzelstudien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.</p> <p><i>Auswertungen:</i> Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die naive Analyse und adjustierte Analyse (Propensity Score-basierte Gewichtung mittels ATT-Ansatz) erfolgen analog zum Endpunkt Gesamtüberleben. Für den Endpunkt Dauer des Ansprechens wird die multivariable Regression als Sensitivitätsanalyse dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); PR: Partial Response (teilweises Ansprechen); USA: United States of America (Vereinigte Staaten); vs.: versus</p>	

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

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

Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte für Dauer des Ansprechens – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label Studien, die für vergleichende Analysen im Sinne der Nachbildung einer Zielstudie herangezogen werden. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt dabei anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Alle Patienten, die in die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Es liegt kein Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar. Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkte *Dauer des Ansprechens* als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt Vergleich Analysemethodik	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert
Dauer des Ansprechens					
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion					
Naive Analyse ^b	47/103 (45,6%)	28,32 [21,85; NA]	30/54 (55,6%)	9,00 [4,73; 13,08]	0,33 [0,20; 0,55] p<0,0001
ATT ^c	47/103 (45,6%)	28,32 [21,85; NA]	22/31 (71,0%)	4,47 [3,71; 17,81]	0,20 [0,12; 0,35] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	47/103 (45,6%)	28,32 [21,85; NA]	30/54 (55,6%)	9,00 [4,73; 13,08]	0,23 [0,10; 0,51] p=0,0003
<p>a: Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>					

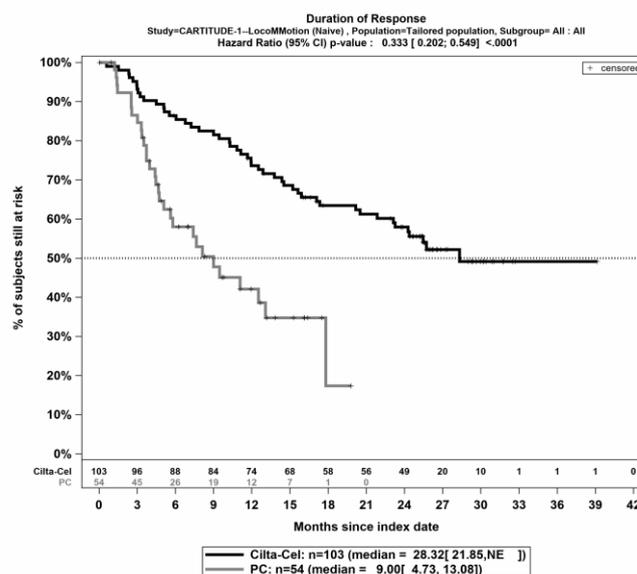
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dauer des Ansprechens im Behandlungsarm 47 Ereignisse (45,6%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (55,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 28,32 Monate im Behandlungsarm und 9,00 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,33 [0,20; 0,55]; p<0,0001).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dauer des Ansprechens im

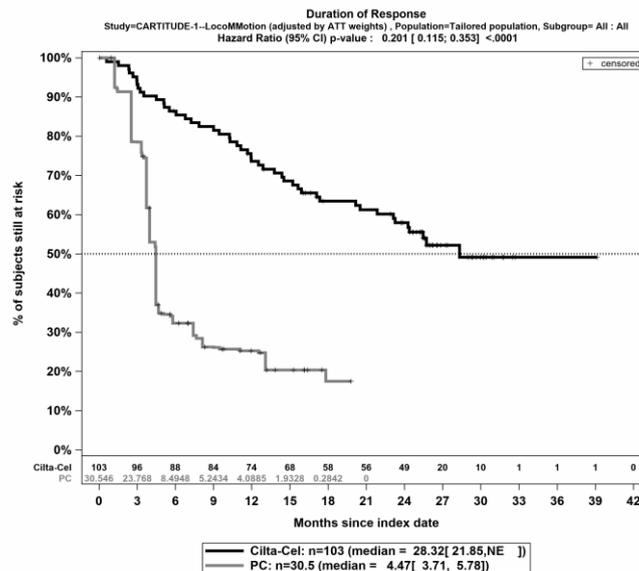
Behandlungsarm 47 Ereignisse (45,6%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (71,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 28,32 Monate im Behandlungsarm und 4,47 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,20 [0,12; 0,35]; $p < 0,0001$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dauer des Ansprechens im Behandlungsarm 47 Ereignisse (45,6%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (55,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 28,32 Monate im Behandlungsarm und 9,00 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,23 [0,10; 0,51]; $p = 0,0003$).



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurven für *Dauer des Ansprechens* für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurven für *Dauer des Ansprechens* für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2.4 EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-1	<p><i>Operationalisierung:</i></p> <p>Der EQ-5D ist ein generischer patientenberichteter Fragebogen zur indikationsunabhängigen Messung des Gesundheitszustandes. Das Instrument setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je drei oder fünf Antwortmöglichkeiten (EuroQoL 5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Niedergeschlagenheit). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente stellt eine visuelle Analogskala (VAS) dar, auf der der eigene Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 Punkten (schlechtester vollstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 Punkten (bester vorstellbarer Gesundheitszustand)</p>

	<p>eingeschätzt wird. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Ergebnisse zur EQ-5D VAS dargestellt.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie gemessen mittels EQ-5D VAS wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Index-Zeitpunkt.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte:</i> Als Index-Zeitpunkt ist in der Studie CARTITUDE-1 Screening (≤ 28 Tage vor Apherese) definiert. Darauf folgen Erhebungen zu Tag 7, Tag 28, Tag 56, Tag 78 und Tag 100 nach Infusion, danach regelmäßig alle 28 Tage.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der PRO-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer (alle Patienten mit Apherese), bei denen eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte erfolgte. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies Patienten der Studienphase 2 (USA-Kohorte und Japan-Kohorte).</p> <p><i>Zensierung:</i> Sofern im Rahmen von zeitadjustierten Responderanalysen das jeweilige Responsekriterium nicht vor der letzten verfügbaren Erhebung erfüllt ist, erfolgt die Zensierung zu diesem Zeitpunkt. Verfügbare Erhebungen nach Krankheitsprogression gehen in die Analyse ein. Aufgrund des Vorliegens eines Anteiles von Patienten mit einer einmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt von über 10%, erfolgt eine Zensierung dieser Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung.</p> <p><i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 11.01.2022 (USA-Kohorte) und 28.08.2022 (Japan-Kohorte).</p>
LocoMMotion	<p><i>Operationalisierung:</i> Die Operationalisierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte:</i> Als Index-Zeitpunkt ist in der Studie LocoMMotion der Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Zyklus 1, Tag 1) definiert. Darauf folgen Erhebungen zu Zyklus 1 Tag 8 und zu Beginn jedes weiteren Zyklus bzw. nach Therapieende alle 4 Wochen.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der PRO-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, bei denen eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte erfolgte. In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle Patienten nach dem Screening, damit entspricht die PRO-Population der ITT-Population.</p> <p><i>Zensierung:</i> Die Zensierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p>

	<p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 4. Datenschnitt vom 02.11.2021.</p>
<p>Emulierte Zielstudie (CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion)</p>	<p>Die Beschreibung der Operationalisierung, der Erhebungszeitpunkte, der Analyse-Population, der Zensierung und der Datenschnitte erfolgt auf Ebene der Einzelstudien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.</p> <p><i>Auswertungen:</i> Es werden zeitadjustierte Responderanalysen durchgeführt. Als Responsekriterium ist der Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite definiert. Dargestellt werden die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung, die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verbesserung.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Naive Analyse:</u> Die mediane Zeit bis zum Ereignis mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) fließt dabei als einzige erklärende Variable in das Modell ein. Zusätzlich erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Zusätzlich werden Mittelwerte inklusive Standardabweichung grafisch im Zeitverlauf dargestellt. - <u>Adjustierte Analyse: Propensity-Score-basierte Gewichtung (ATT-Ansatz):</u> Zur Adjustierung für Confounding wird ein Propensity-Score basierte Gewichtung angewendet. Die Berechnung der Propensity-Scores und die Gewichtung erfolgt analog zum Endpunkt Gesamtüberleben. Die mediane Zeit bis zum Ereignis mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Hierbei wird die Gewichtung des Kontrollarm entsprechend der Propensity Scores berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, welches die Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) als erklärende Variable berücksichtigt. Zusätzlich erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) als erklärende Variable berücksichtigt. Die Berechnung erfolgt in der mittels Propensity Scores gewichteten Population. <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Adjustierte Analyse: Multivariable Regression</u> Zur Überprüfung der Konsistenz und Robustheit des Therapieeffektes werden das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Zur Adjustierung für Confounding fließen neben der Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) alle relevanten Confounder als erklärende Variablen in das Modell ein. Zusätzlich erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils

	inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels generalisierter linearer Modelle mit entsprechender Link-Funktion.
Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); bzw.: beziehungsweise; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; USA: United States of America (Vereinigte Staaten); vs.: versus	

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

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

Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für EQ-5D VAS – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	nein	ja	ja	nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label Studien, die für vergleichende Analysen im Sinne der Nachbildung einer Zielstudie herangezogen werden. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. In der Studie CARTITUDE-1 wurde patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Studienphase 2 erhoben. Alle Patienten, die in die Studienphase 2 der Studie CARTITUDE-1 eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Alle Patienten, die in die Studie LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf

Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es liegt kein Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar.

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *EQ-5D VAS* werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes *EQ-5D-5L* als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte untersucht. Die Rücklaufquoten werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten und sind für das Instrument *EQ-5D-5L* in Tabelle 4-62 dargestellt.

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes EQ-5D-5L nach Erhebungszeitpunkt

Ciltacel			Patientenindividuelle Therapie		
Erhebungszeitpunkt	N=90		Erhebungszeitpunkt	N=174	
	Erwartet N	Erhalten n (%)		Erwartet N	Erhalten n (%)
Screening	90	83 (92,2%)	Zyklus 1, Tag1	174	153 (87,9%)
Tag 7	90	66 (73,3%)	Zyklus 1, Tag 8	174	83 (47,7%)
Tag 28	90	66 (73,3%)	Zyklus 2, Tag1	171	104 (60,8%)
Tag 56	87	65 (74,7%)	Zyklus 3, Tag1	163	83 (50,9%)
Tag 78	86	60 (69,8%)	Zyklus 4, Tag1	152	65 (42,8%)
Tag 100	84	65 (77,4%)	Zyklus 5, Tag1	149	48 (32,2%)
Tag 128	84	54 (64,3%)	Zyklus 6, Tag1	141	47 (33,3%)
Tag 156	84	50 (59,5%)	Zyklus 7, Tag1	132	38 (28,8%)
Tag 184	81	54 (66,7%)	Zyklus 8, Tag1	120	35 (29,2%)
Tag 212	80	47 (58,8%)	Zyklus 9, Tag1	112	32 (28,6%)
Tag 240	80	44 (55,0%)	Zyklus 10, Tag1	108	28 (25,9%)
Tag 268	80	49 (61,3%)	Zyklus 11, Tag1	106	23 (21,7%)
Tag 296	79	50 (63,3%)	Zyklus 12, Tag1	102	21 (20,6%)
Tag 324	78	50 (64,1%)	Zyklus 13, Tag1	99	17 (17,2%)
Tag 352	77	46 (59,7%)	Zyklus 14, Tag1	98	15 (15,3%)

Tag 380	76	40 (52,6%)	Zyklus 15, Tag1	95	16 (16,8%)
Tag 408	76	42 (55,3%)	Zyklus 16, Tag1	93	13 (14,0%)
Tag 436	75	38 (50,7%)	Zyklus 17, Tag1	92	10 (10,9%)
Tag 464	74	38 (51,4%)	Zyklus 18, Tag1	90	8 (8,9%)
Tag 492	73	37 (50,7%)	Zyklus 19, Tag1	88	4 (4,5%)
Tag 520	72	29 (40,3%)	Zyklus 20, Tag1	87	6 (6,9%)
Tag 548	71	29 (40,8%)	Zyklus 21, Tag1	86	3 (3,5%)
Tag 576	70	25 (35,7%)	Zyklus 22, Tag1	85	1 (1,2%)
Tag 604	70	32 (45,7%)	Zyklus 23, Tag1	84	1 (1,2%)
Tag 632	69	33 (47,8%)	Zyklus 24, Tag1	83	0 (0,0%)
Tag 660	69	30 (43,5%)			
Tag 688	68	32 (47,1%)			
Tag 716	67	35 (52,2%)			
Tag 744	67	27 (40,3%)			
Tag 772	67	30 (44,8%)			
Tag 800	64	22 (34,4%)			
Tag 828	64	11 (17,2%)			
Tag 856	64	5 (7,8%)			
Tag 884	64	2 (3,1%)			
Tag 912	64	2 (3,1%)			

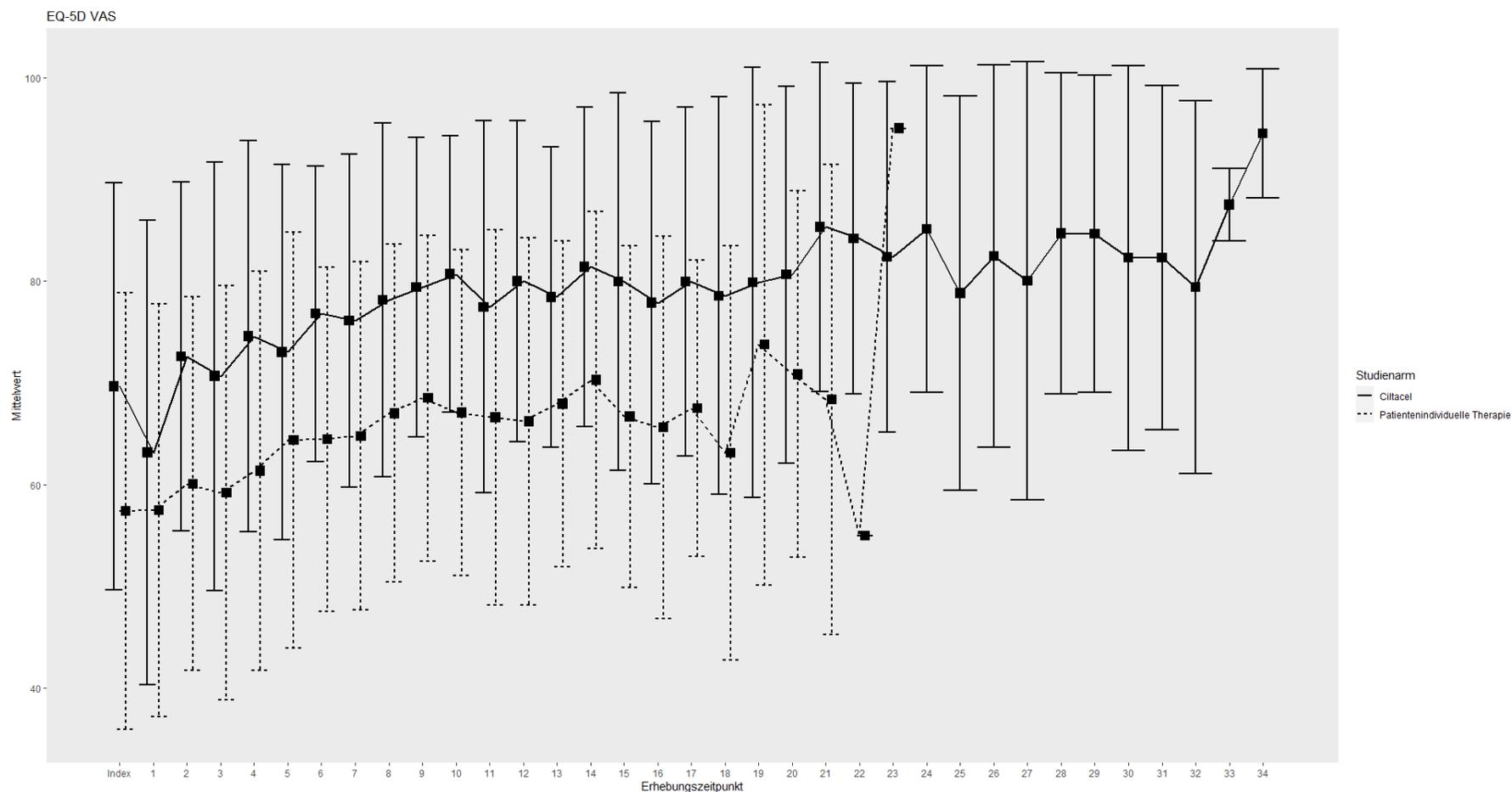
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Zum Index-Zeitpunkt liegt die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen über 80% (92,2% in CARTITUDE-1, 87,9% in LocoMMotion). In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten in den Folgeerhebungen unterhalb von 80%. In der Studie CARTITUDE-1 besteht die Limitation, dass nicht alle eingeschlossenen Patienten eine Infusion mit Ciltacel erhalten haben. Es kann angenommen werden, dass dies die Rücklaufquote beeinträchtigt. Des Weiteren endet gemäß Studienprotokoll die enge Monitorierung der Patienten zu Tag 100 nach Infusion, was einen weiteren Rückgang der Rücklaufquote zur Folge hat. Bis ungefähr ein Jahr nach Infusion kann eine Rücklaufquote von ungefähr 60% aufrechterhalten werden. Da es sich bei der Studie LocoMMotion um eine nicht-interventionelle Studie handelt, ist ein früher Rückgang der Rücklaufquoten erwartbar. Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote und zudem ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* als hoch eingestuft.

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 einer einmaligen Infusion gegenüber der dauerhaften Verabreichung der Vergleichstherapien in der Studie LocoMMotion ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist. Die bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren. Die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung zielt darauf ab, nachhaltige Veränderungen abzubilden. Aufgrund der insbesondere in späteren Erhebungen der Studie LocoMMotion sehr geringen Rücklaufquoten und den Unterschieden in der Beobachtungsdauer ist diese Auswertung jedoch als verzerrt einzuordnen.

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.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-24: Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Tabelle 4-63: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Responderanalysen (Erste Verbesserung bzw. Verschlechterung) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	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								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	33/90 (36,7%)	NA [6,04; NA]	59/174 (33,9%)	11,99 [7,39; NA]	1,13 [0,66; 1,92] p=0,6563	1,08 [0,77; 1,52] p=0,6537	2,80% [-9,40%; 14,90%] p=0,6574	0,86 [0,55; 1,33] p=0,4883
ATT ^c	33/90 (36,7%)	NA [6,04; NA]	37/174 (21,3%)	18,73 [18,73; NA]	2,17 [1,24; 3,81] p=0,0069	1,74 [1,17; 2,59] p=0,0060	16,00% [4,00%; 27,00%] p=0,0086	1,25 [0,78; 2,02] p=0,3573
Multivariable Regression ^d	33/90 (36,7%)	NA [6,04; NA]	59/174 (33,9%)	11,99 [7,39; NA]	1,20 [0,58; 2,49] p=0,6197	1,82 [0,60; 5,56] p=0,2868	2,00% [-15,00%; 19,00%] p=0,7826	0,99 [0,55; 1,80] p=0,9853
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	37/90 (41,1%)	14,19 [3,29; NA]	63/174 (36,2%)	10,15 [5,98; 15,90]	1,23 [0,73; 2,07] p=0,4371	1,14 [0,83; 1,56] p=0,4312	4,90% [-7,50%; 17,30%] p=0,4391	1,05 [0,70; 1,59] p=0,8067

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
ATT ^c	37/90 (41,1%)	14,19 [3,29; NA]	59/174 (33,9%)	5,98 [3,25; 11,34]	1,34 [0,80; 2,27] p=0,2674	1,20 [0,87; 1,66] p=0,2602	7,00% [-5,00%; 19,00%] p=0,2713	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4835
Multivariable Regression ^d	37/90 (41,1%)	14,19 [3,29; NA]	63/174 (36,2%)	10,15 [5,98; 15,90]	1,36 [0,69; 2,70] p=0,3742	2,02 [0,64; 6,39] p=0,2251	7,00% [-9,00%; 22,00%] p=0,4097	1,17 [0,66; 2,10] p=0,5891

a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen

c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores

d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen

Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); EQ-5D: EuroQol Five Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

*EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte - CARTITUDE-1 vs.**LocoMMotion:*

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 33 Ereignisse (36,7%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (33,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 11,99 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,55; 1,33]; p=0,4883).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 33 Ereignisse (36,7%) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (21,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,17 [1,24; 3,81]; p=0,0069), das Relative Risiko (RR=1,74 [1,17; 2,59]; p=0,0060) und die Risikodifferenz (RD=16,00% [4,00%; 27,00%]; p=0,0086) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 18,73 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,78; 2,02]; p=0,3573).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 33 Ereignisse (36,7%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (33,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 11,99 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,55; 1,80]; p=0,9853).

*EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte - CARTITUDE-1 vs.**LocoMMotion:*

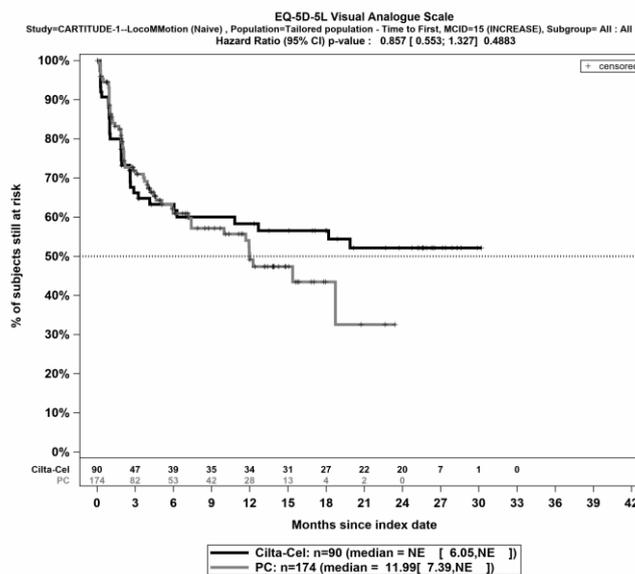
Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 37 Ereignisse (41,1%) und im Kontrollarm 63 Ereignisse (36,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,19 Monate im Behandlungsarm und 10,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,70; 1,59]; p=0,8067).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 37 Ereignisse (41,1%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (33,9%). 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 14,19 Monate im Behandlungsarm und 5,98 Monate im

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

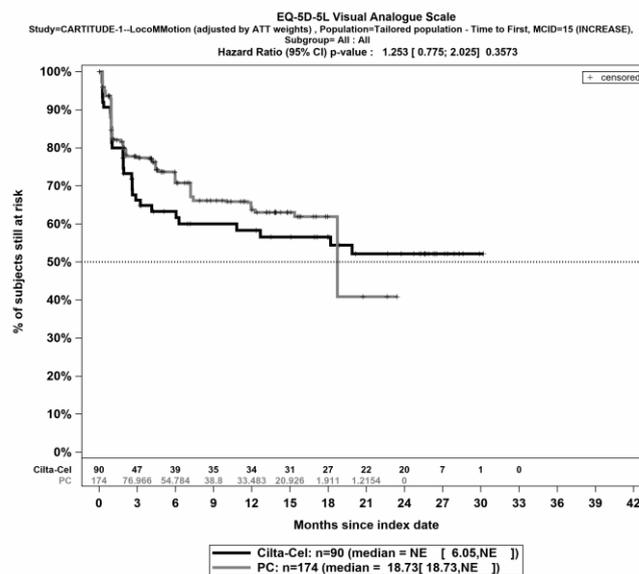
Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,56; 1,31]; p=0,4835).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 37 Ereignisse (41,1%) und im Kontrollarm 63 Ereignisse (36,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,19 Monate im Behandlungsarm und 10,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,66; 2,10]; p=0,5891).



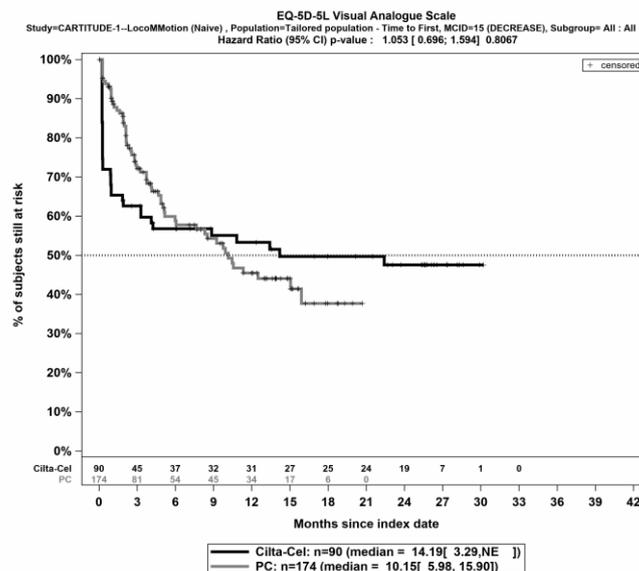
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



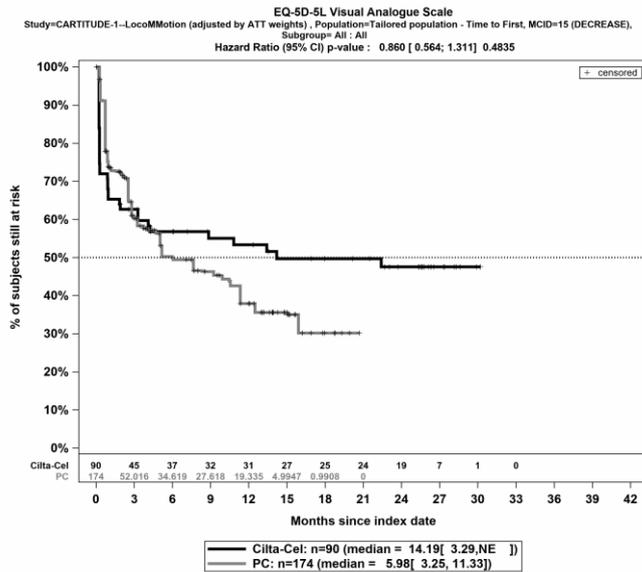
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Tabelle 4-64: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Responderanalysen (Bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	26/90 (28,9%)	NA [19,15; NA]	37/174 (21,3%)	NA [13,60; NA]	1,50 [0,84; 2,69] p=0,1691	1,36 [0,88; 2,09] p=0,1647	7,60% [-3,50%; 18,80%] p=0,1807	0,92 [0,55; 1,55] p=0,7620
ATT ^c	26/90 (28,9%)	NA [19,15; NA]	16/174 (9,2%)	NA [NA; NA]	4,12 [2,06; 8,22] p<0,0001	3,22 [1,81; 5,71] p<0,0001	20,00% [10,00%; 30,00%] p=0,0001	1,97 [1,04; 3,74] p=0,0386
Multivariable Regression ^d	26/90 (28,9%)	NA [19,15; NA]	37/174 (21,3%)	NA [13,60; NA]	2,22 [0,98; 5,00] p=0,0554	2,57 [0,31; 21,33] p=0,2797	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,51 [0,74; 3,10] p=0,2556
EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	41/174 (23,6%)	23,43 [12,52; NA]	0,60 [0,31; 1,17] p=0,1296	0,66 [0,38; 1,15] p=0,1394	-8,00% [-17,80%; 1,80%] p=0,1089	0,43 [0,23; 0,82] p=0,0097

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	46/174 (26,4%)	8,48 [8,48; NA]	0,51 [0,26; 0,98] p=0,0430	0,58 [0,34; 1,00] p=0,0498	-11,00% [-21,00%; -1,00%] p=0,0281	0,30 [0,16; 0,57] p=0,0002
Multivariable Regression ^d	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	41/174 (23,6%)	23,43 [12,52; NA]	0,65 [0,28; 1,53] p=0,3255	NA [NA; NA] NA ^e	-5,00% [-22,00%; 12,00%] p=0,5622	0,41 [0,17; 0,98] p=0,0448

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); EQ-5D: EuroQol Five Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

*EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte - CARTITUDE-1 vs.**LocoMMotion:*

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 26 Ereignisse (28,9%) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (21,3%). 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=0,92 [0,55; 1,55]; p=0,7620).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 26 Ereignisse (28,9%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (9,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,12 [2,06; 8,22]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=3,22 [1,81; 5,71]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=20.00% [10.00%; 30.00%]; p=0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,97 [1,04; 3,74]; p=0,0386).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 26 Ereignisse (28,9%) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (21,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,51 [0,74; 3,10]; p=0,2556).

*EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte - CARTITUDE-1 vs.**LocoMMotion:*

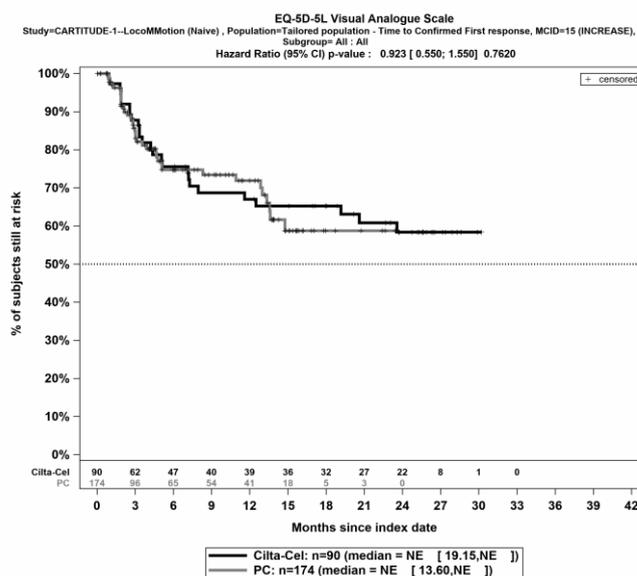
Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (23,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 23,43 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,43 [0,23; 0,82]; p=0,0097).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (26,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,51 [0,26; 0,98]; p=0,0430), das Relative Risiko (RR=0,58 [0,34; 1,00]; p=0,0498) und die Risikodifferenz (RD=-11.00% [-21.00%; -1.00%]; p=0,0281) signifikante

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

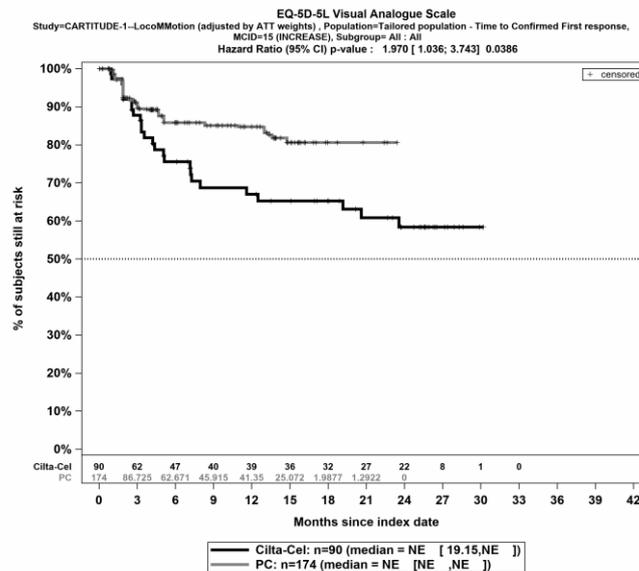
Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 8,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,30 [0,16; 0,57]; p=0,0002).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (23,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 23,43 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,41 [0,17; 0,98]; p=0,0448).



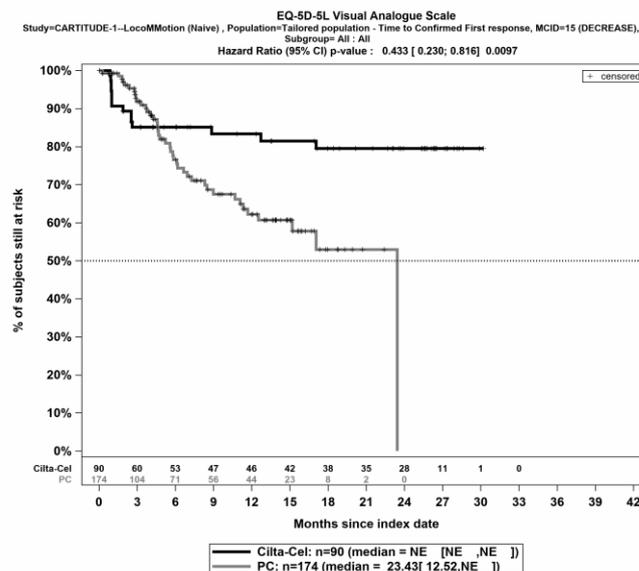
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



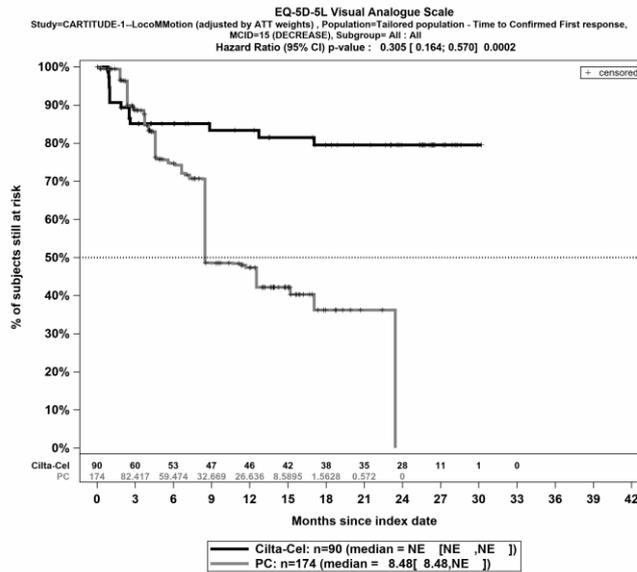
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Tabelle 4-65: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Responderanalysen (Dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	20/174 (11,5%)	NA [18,63; NA]	1,42 [0,68; 2,96] p=0,3513	1,35 [0,72; 2,55] p=0,3494	4,10% [-4,80%; 12,90%] p=0,3690	0,72 [0,34; 1,52] p=0,3857
ATT ^c	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	10/174 (5,7%)	NA [18,63; NA]	2,97 [1,27; 6,97] p=0,0123	2,66 [1,24; 5,73] p=0,0122	10,00% [1,00%; 18,00%] p=0,0211	1,37 [0,58; 3,25] p=0,4698
Multivariable Regression ^d	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	20/174 (11,5%)	NA [18,63; NA]	1,84 [0,65; 5,16] p=0,2498	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,86 [0,31; 2,42] p=0,7788
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	1/90 (1,1%)	NA [NA; NA]	30/174 (17,2%)	NA [18,53; NA]	0,05 [0,01; 0,40] p=0,0001	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0065	-16,10% [-22,10%; -10,10%] p<0,0001	0,04 [0,01; 0,28] p=0,0014

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	1/90 (1,1%)	NA [NA; NA]	41/174 (23,6%)	18,53 [6,90; NA]	0,04 [0,01; 0,27] p=0,0012	0,05 [0,01; 0,34] p=0,0024	-22,00% [-29,00%; -16,00%] p<0,0001	0,02 [0,00; 0,18] p=0,0003
Multivariable Regression ^d	1/90 (1,1%)	NA [NA; NA]	30/174 (17,2%)	NA [18,53; NA]	0,04 [0,00; 0,39] p=0,0058	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,02 [0,00; 0,26] p=0,0020

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); EQ-5D: EuroQol Five Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 20 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=0,72 [0,34; 1,52]; p=0,3857).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (5,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,97 [1,27; 6,97]; p=0,0123), das Relative Risiko (RR=2,66 [1,24; 5,73]; p=0,0122) und die Risikodifferenz (RD=10,00% [1,00%; 18,00%]; p=0,0211) 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=1,37 [0,58; 3,25]; p=0,4698).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 20 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=0,86 [0,31; 2,42]; p=0,7788).

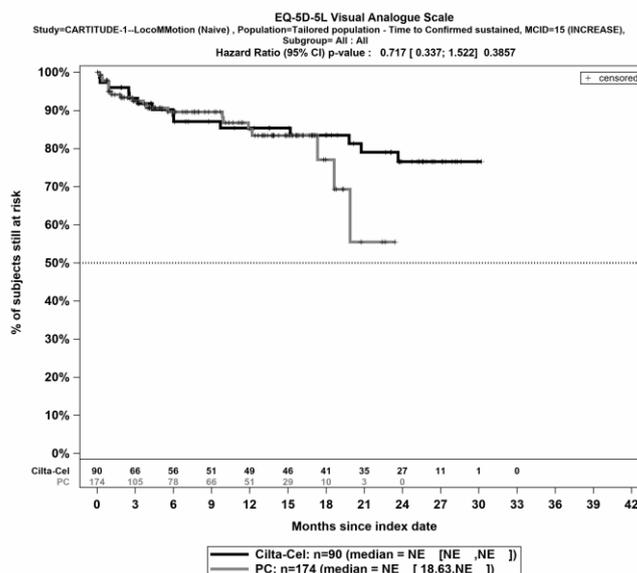
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,1%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (17,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,05 [0,01; 0,40]; p=0,0001), das Relative Risiko (RR=0,06 [0,01; 0,47]; p=0,0065) und die Risikodifferenz (RD=-16,10% [-22,10%; -10,10%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,04 [0,01; 0,28]; p=0,0014).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,1%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (23,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds

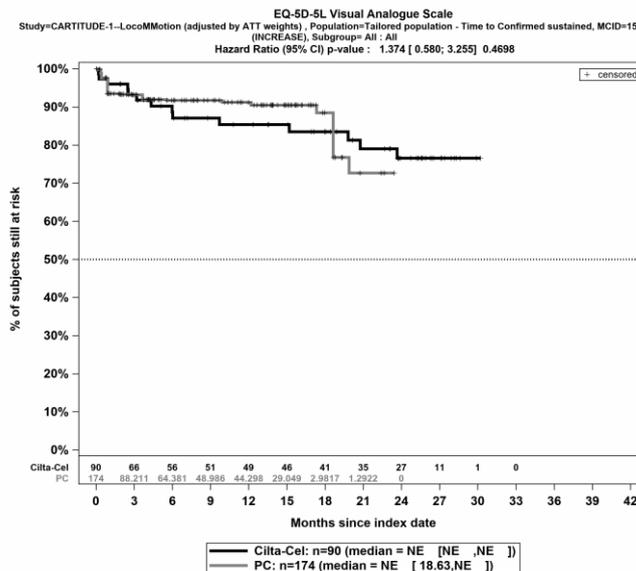
Ratio (OR=0,04 [0,01; 0,27]; p=0,0012), das Relative Risiko (RR=0,05 [0,01; 0,34]; p=0,0024) und die Risikodifferenz (RD=-22,00% [-29,00%; -16,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 18,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,02 [0,00; 0,18]; p=0,0003).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,1%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (17,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,04 [0,00; 0,39]; p=0,0058), 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=0,02 [0,00; 0,26]; p=0,0020).



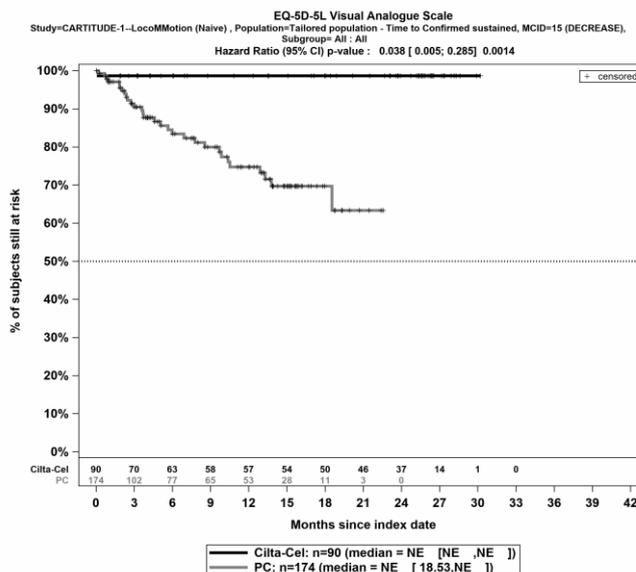
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



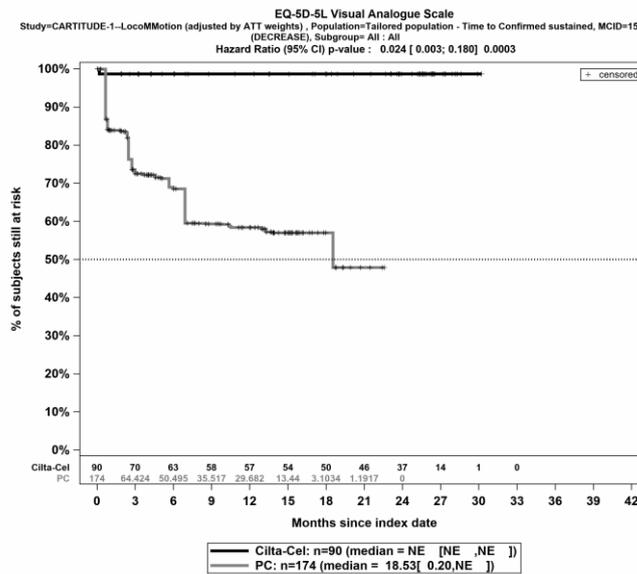
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2.5 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-1	<p><i>Operationalisierung:</i> 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> <ul style="list-style-type: none"> • Multi-Item-Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue (3 Fragen) ○ Schmerz (2 Fragen) ○ Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) • Single-Item-Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Dyspnoe ○ Appetitlosigkeit ○ Insomnie ○ Obstipation ○ Diarrhoe ○ Finanzielle Schwierigkeiten <p>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) Symptomniveau (44).</p> <p>Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Index-Zeitpunkt.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte:</i> Als Index-Zeitpunkt ist in der Studie CARTITUDE-1 Screening (≤ 28 Tage vor Apherese) definiert. Darauf folgen Erhebungen zu Tag 7, Tag 28, Tag 56, Tag 78 und Tag 100 nach Infusion danach regelmäßig alle 28 Tage.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der PRO-Population durchgeführt definiert als die Population aller Studienteilnehmer (alle Patienten mit Apherese), bei denen eine Erhebung</p>

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

	<p>patientenberichteter Endpunkte erfolgte. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies Patienten der Studienphase 2 (USA-Kohorte und Japan-Kohorte).</p> <p><i>Zensierung:</i> Sofern im Rahmen von zeitadjustierten Responderanalysen das jeweilige Responsekriterium nicht vor der letzten verfügbaren Erhebung erfüllt ist, erfolgt die Zensierung zu diesem Zeitpunkt. Verfügbare Erhebungen nach Krankheitsprogression gehen in die Analyse ein. Aufgrund des Vorliegens eines Anteiles von Patienten mit einer einmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt von über 10%, erfolgt eine Zensierung dieser Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung.</p> <p><i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 11.01.2022 (USA-Kohorte) und 28.08.2022 (Japan-Kohorte).</p>
LocoMMotion	<p><i>Operationalisierung:</i> Die Operationalisierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte:</i> Als Index-Zeitpunkt ist in der Studie LocoMMotion der Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Zyklus 1, Tag 1) definiert. Darauf folgen Erhebungen zu Zyklus 1 Tag 8 und zu Beginn jedes weiteren Zyklus bzw. nach Therapieende alle 4 Wochen.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der PRO-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, bei denen eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte erfolgte. In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle Patienten nach dem Screening, damit entspricht die PRO-Population der ITT-Population.</p> <p><i>Zensierung:</i> Die Zensierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 4. Datenschnitt vom 02.11.2021.</p>
Emulierte Zielstudie (CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion)	<p>Die Beschreibung der Operationalisierung, der Erhebungszeitpunkte, der Analyse-Population, der Zensierung und der Datenschnitte erfolgt auf Ebene der Einzelstudien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.</p> <p><i>Auswertungen:</i> Es werden zeitadjustierte Responderanalysen durchgeführt. Als Responsekriterium ist die validierte MCID von 10 Punkten definiert. Dargestellt werden die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung, die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verbesserung. Die Auswertungen erfolgen analog zum Endpunkt EQ-5D VAS.</p>
<p>Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention To Treat; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)</p>	

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

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

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

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	nein	ja	ja	nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label Studien, die für vergleichende Analysen im Sinne der Nachbildung einer Zielstudie herangezogen werden. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. In der Studie CARTITUDE-1 wurde patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Studienphase 2 erhoben. Alle Patienten, die in die Studienphase 2 der Studie CARTITUDE-1 eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Alle Patienten, die in die Studie LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es liegt kein Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

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

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen* werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes *EORTC-QLQ-C30* als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte untersucht. Die Rücklaufquoten werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten und sind für das Instrument *EORTC-QLQ-C30* in Tabelle 4-68 dargestellt.

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes EORTC-QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt

Ciltacel			Patientenindividuelle Therapie		
Erhebungszeitpunkt	N=90		Erhebungszeitpunkt	N=174	
	Erwartet N	Erhalten n (%)		Erwartet N	Erhalten n (%)
Screening	90	83 (92,2%)	Zyklus 1, Tag 1	174	153 (87,9%)
Tag 7	90	66 (73,3%)	Zyklus 1, Tag 8	174	82 (47,1%)
Tag 28	90	66 (73,3%)	Zyklus 2, Tag 1	171	104 (60,8%)
Tag 56	87	65 (74,7%)	Zyklus 3, Tag 1	163	83 (50,9%)
Tag 78	86	60 (69,8%)	Zyklus 4, Tag 1	152	65 (42,8%)
Tag 100	84	65 (77,4%)	Zyklus 5, Tag 1	149	48 (32,2%)
Tag 128	84	54 (64,3%)	Zyklus 6, Tag 1	141	47 (33,3%)
Tag 156	84	50 (59,5%)	Zyklus 7, Tag 1	132	38 (28,8%)
Tag 184	81	54 (66,7%)	Zyklus 8, Tag 1	120	35 (29,2%)
Tag 212	80	47 (58,8%)	Zyklus 9, Tag 1	112	32 (28,6%)
Tag 240	80	44 (55,0%)	Zyklus 10, Tag 1	108	28 (25,9%)
Tag 268	80	49 (61,3%)	Zyklus 11, Tag 1	106	23 (21,7%)
Tag 296	79	50 (63,3%)	Zyklus 12, Tag 1	102	21 (20,6%)
Tag 324	78	50 (64,1%)	Zyklus 13, Tag 1	99	17 (17,2%)
Tag 352	77	45 (58,4%)	Zyklus 14, Tag 1	98	15 (15,3%)
Tag 380	76	40 (52,6%)	Zyklus 15, Tag 1	95	16 (16,8%)
Tag 408	76	42 (55,3%)	Zyklus 16, Tag 1	93	13 (14,0%)
Tag 436	75	38 (50,7%)	Zyklus 17, Tag 1	92	10 (10,9%)
Tag 464	74	38 (51,4%)	Zyklus 18, Tag 1	90	8 (8,9%)
Tag 492	73	38 (52,1%)	Zyklus 19, Tag 1	88	4 (4,5%)
Tag 520	72	29 (40,3%)	Zyklus 20, Tag 1	87	6 (6,9%)
Tag 548	71	29 (40,8%)	Zyklus 21, Tag 1	86	3 (3,5%)
Tag 576	70	26 (37,1%)	Zyklus 22, Tag 1	85	1 (1,2%)

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

Tag 604	70	32 (45,7%)	Zyklus 23, Tag1	84	1 (1,2%)
Tag 632	69	33 (47,8%)	Zyklus 24, Tag1	83	0 (0,0%)
Tag 660	69	30 (43,5%)			
Tag 688	68	33 (48,5%)			
Tag 716	67	35 (52,2%)			
Tag 744	67	27 (40,3%)			
Tag 772	67	30 (44,8%)			
Tag 800	64	22 (34,4%)			
Tag 828	64	11 (17,2%)			
Tag 856	64	5 (7,8%)			
Tag 884	64	2 (3,1%)			
Tag 912	64	2 (3,1%)			
Abkürzungen: Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)					

Zum Index-Zeitpunkt liegt die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen über 80% (92,2% in CARTITUDE-1, 87,9% in LocoMMotion). In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten in den Folgerhebungen unterhalb von 80%. In der Studie CARTITUDE-1 besteht die Limitation, dass nicht alle eingeschlossenen Patienten eine Infusion mit Ciltacel erhalten haben. Es kann angenommen werden, dass dies die Rücklaufquote beeinträchtigt. Des Weiteren endet gemäß Studienprotokoll die enge Monitorierung der Patienten zu Tag 100 nach Infusion, was einen weiteren Rückgang der Rücklaufquote zur Folge hat. Bis ungefähr ein Jahr nach Infusion kann eine Rücklaufquote von ungefähr 60% aufrechterhalten werden. Da es sich bei der Studie LocoMMotion um eine nicht-interventionelle Studie handelt, ist ein früher Rückgang der Rücklaufquoten erwartbar. Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote und zudem ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

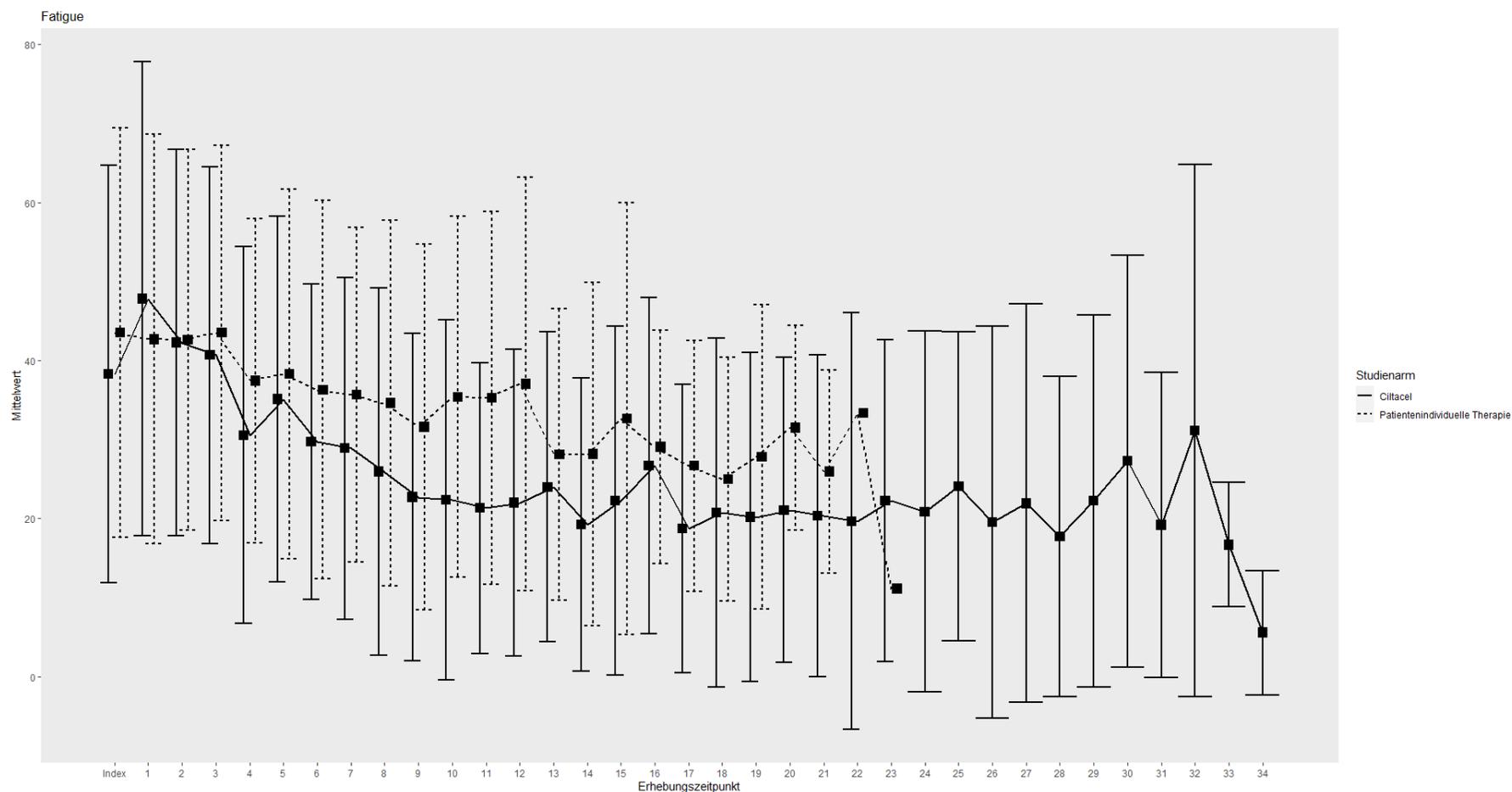
Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen* als hoch eingestuft.

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 einer einmaligen Infusion gegenüber der dauerhaften Verabreichung der Vergleichstherapien in der Studie LocoMMotion ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung

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

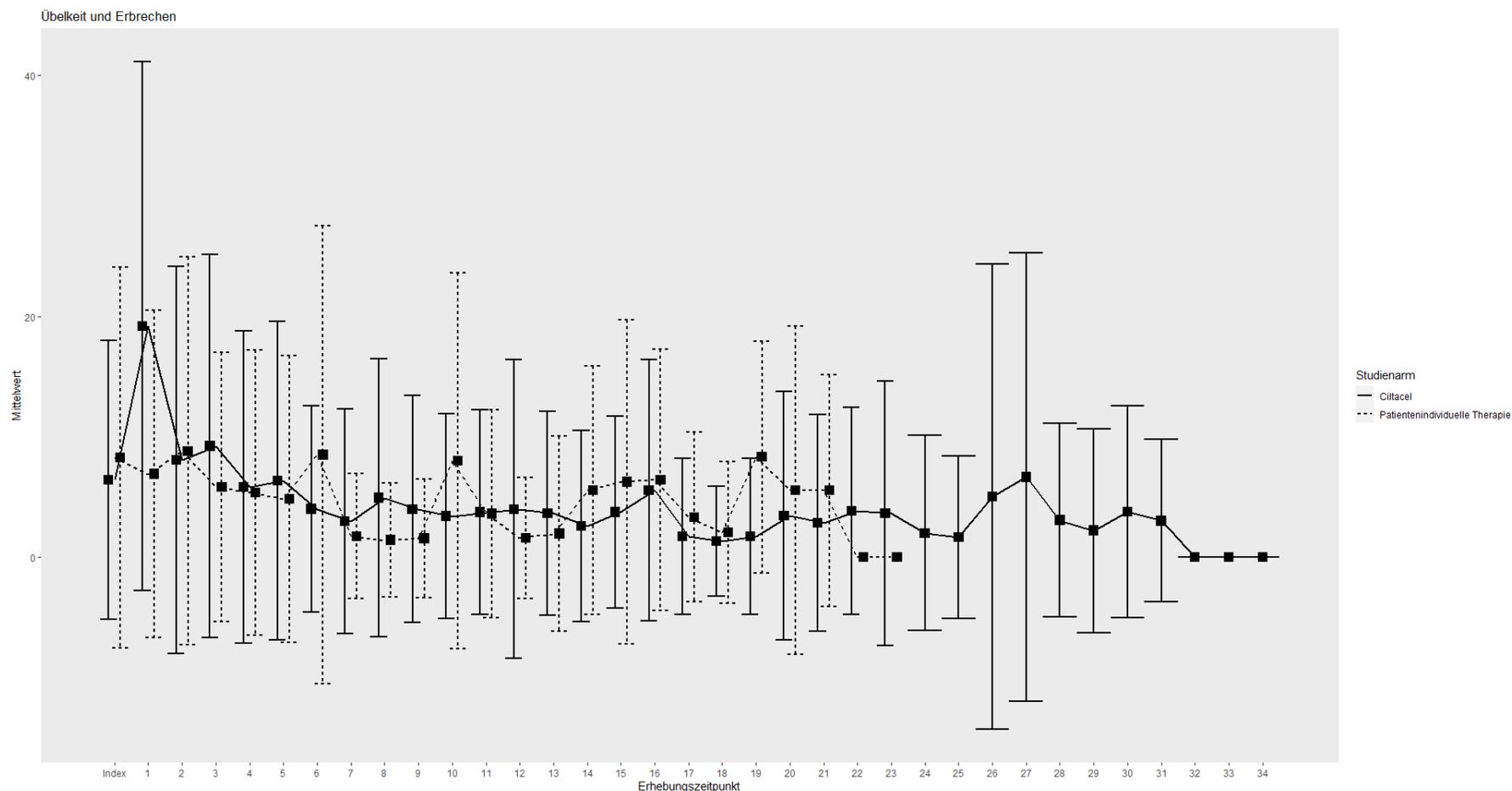
zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist. Die bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren. Die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung zielt darauf ab, nachhaltige Veränderungen abzubilden. Aufgrund der insbesondere in späteren Erhebungen der Studie LocoMMotion sehr geringen Rücklaufquoten und den Unterschieden in der Beobachtungsdauer ist diese Auswertung jedoch als verzerrt einzuordnen.

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.



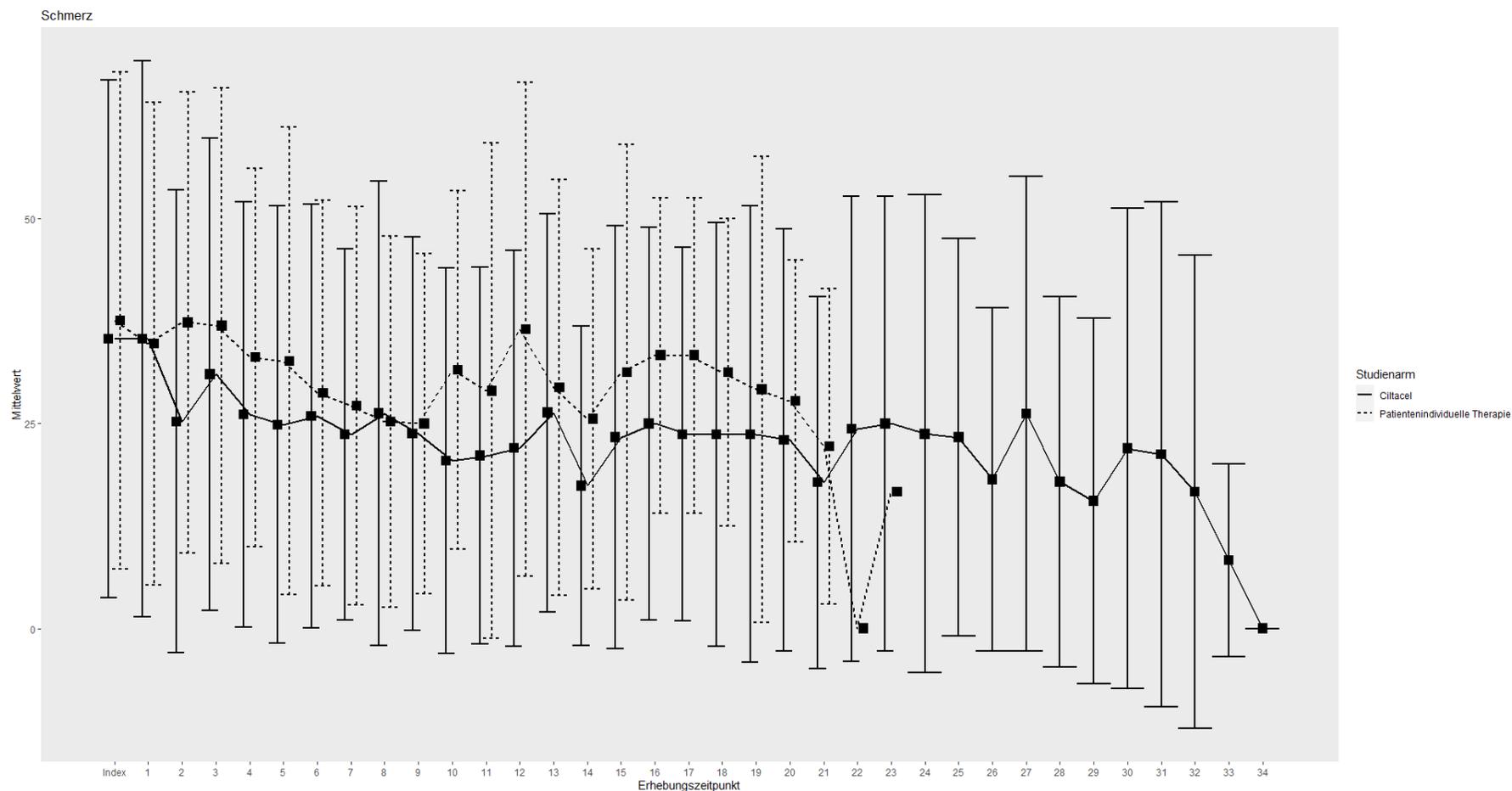
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-37: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Fatigue* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion



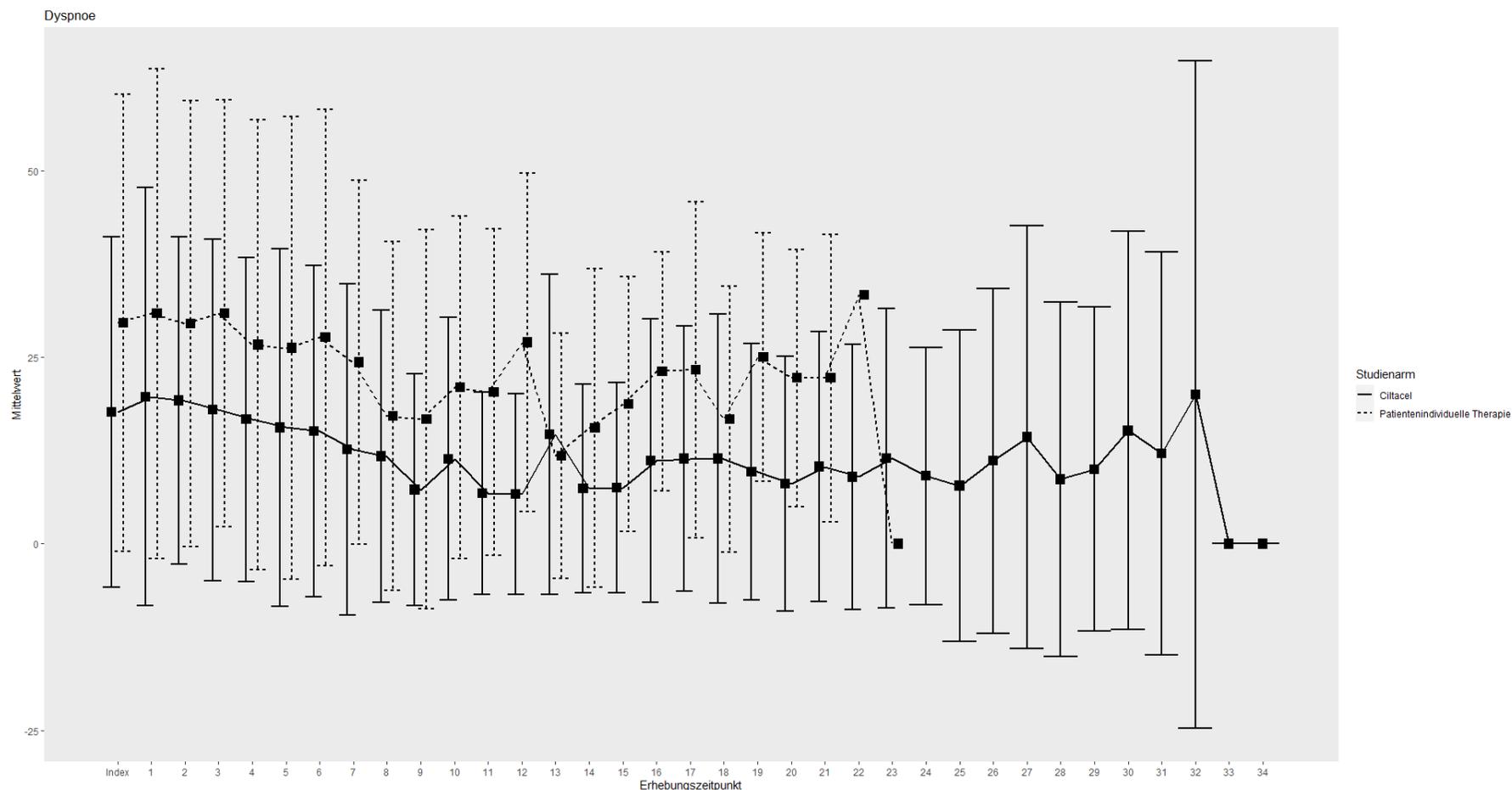
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-38: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion



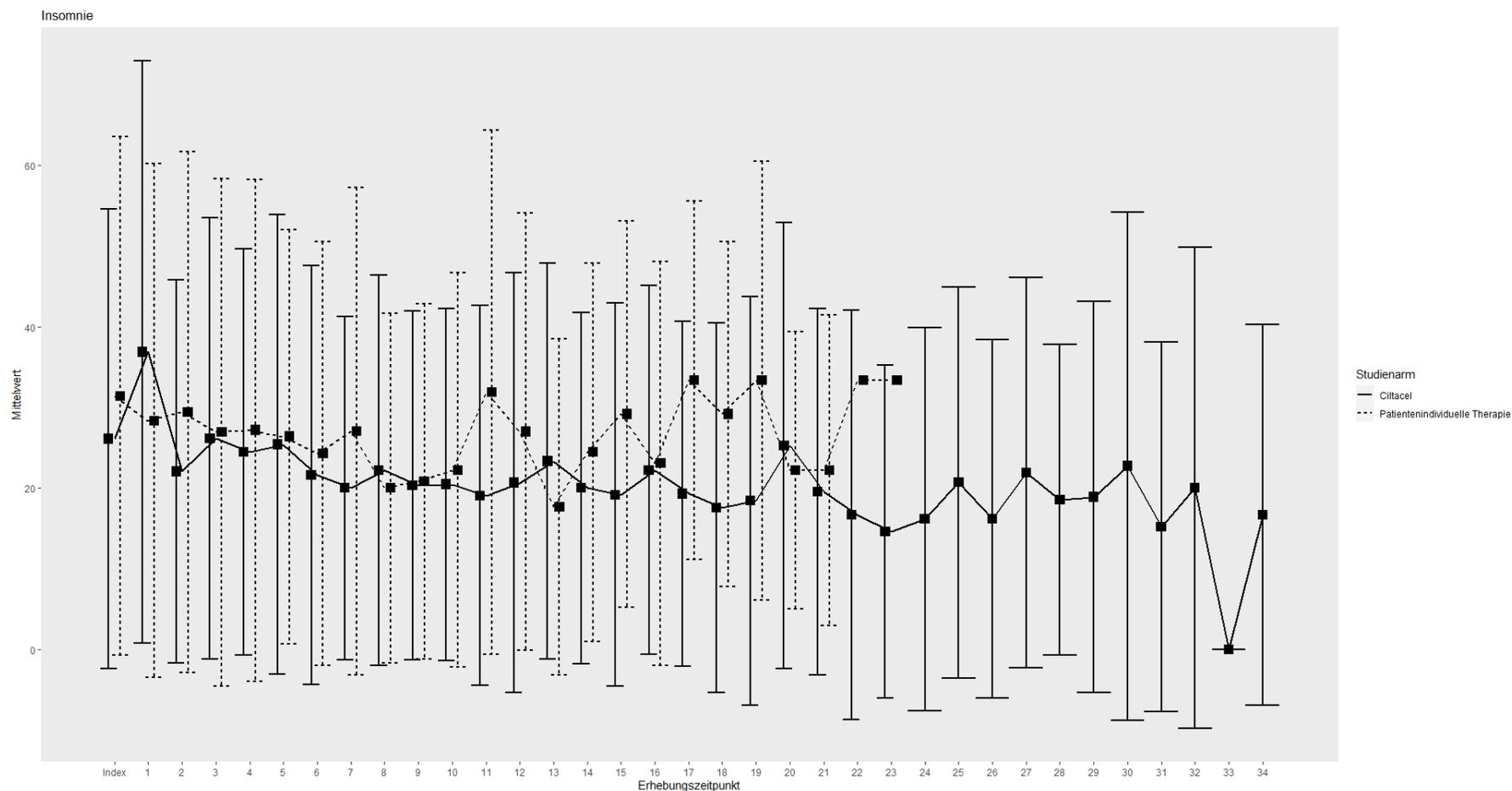
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-39: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Schmerz* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion



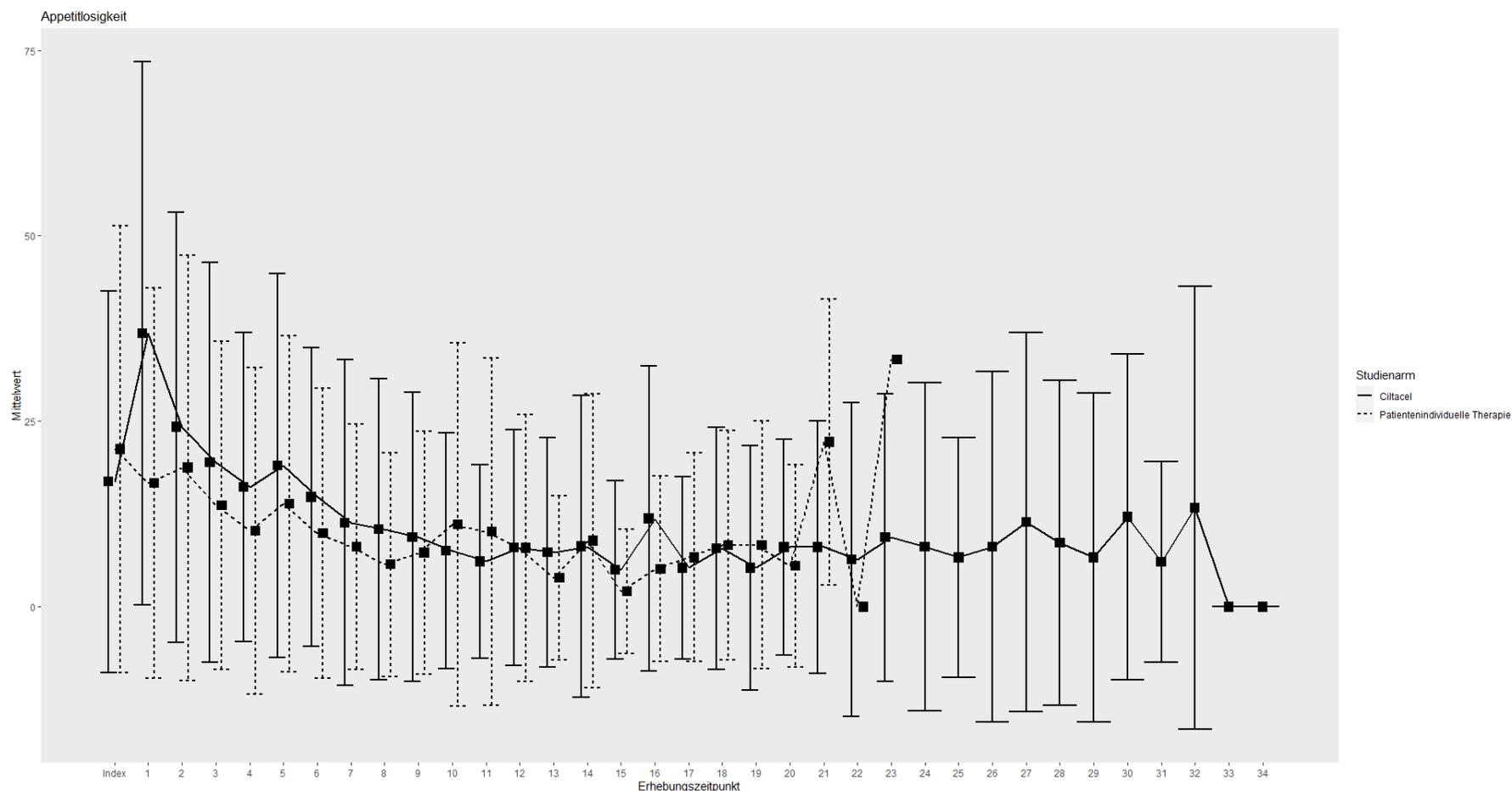
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-40: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Dyspnoe* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion



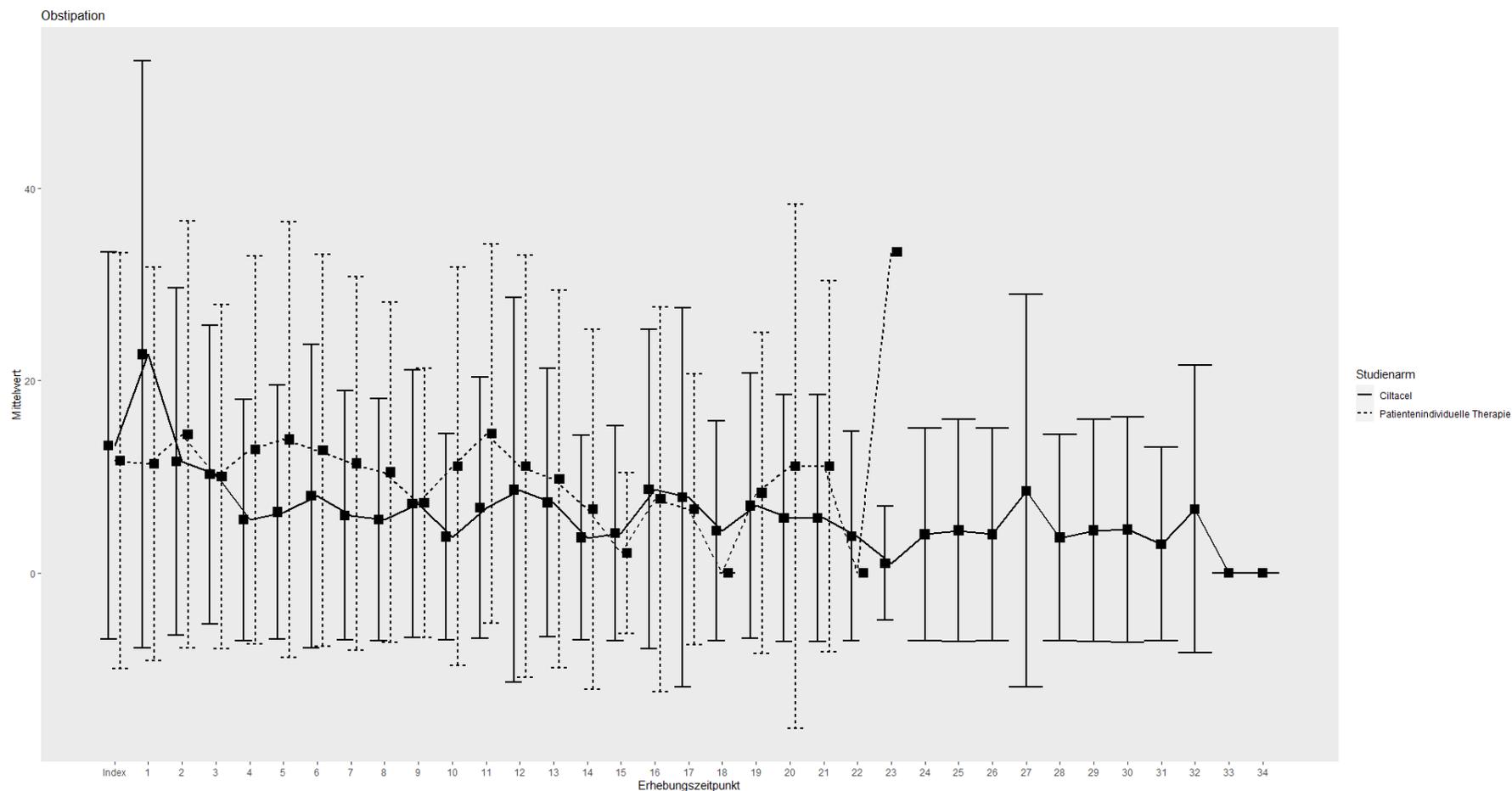
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-41: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Insomnie* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion



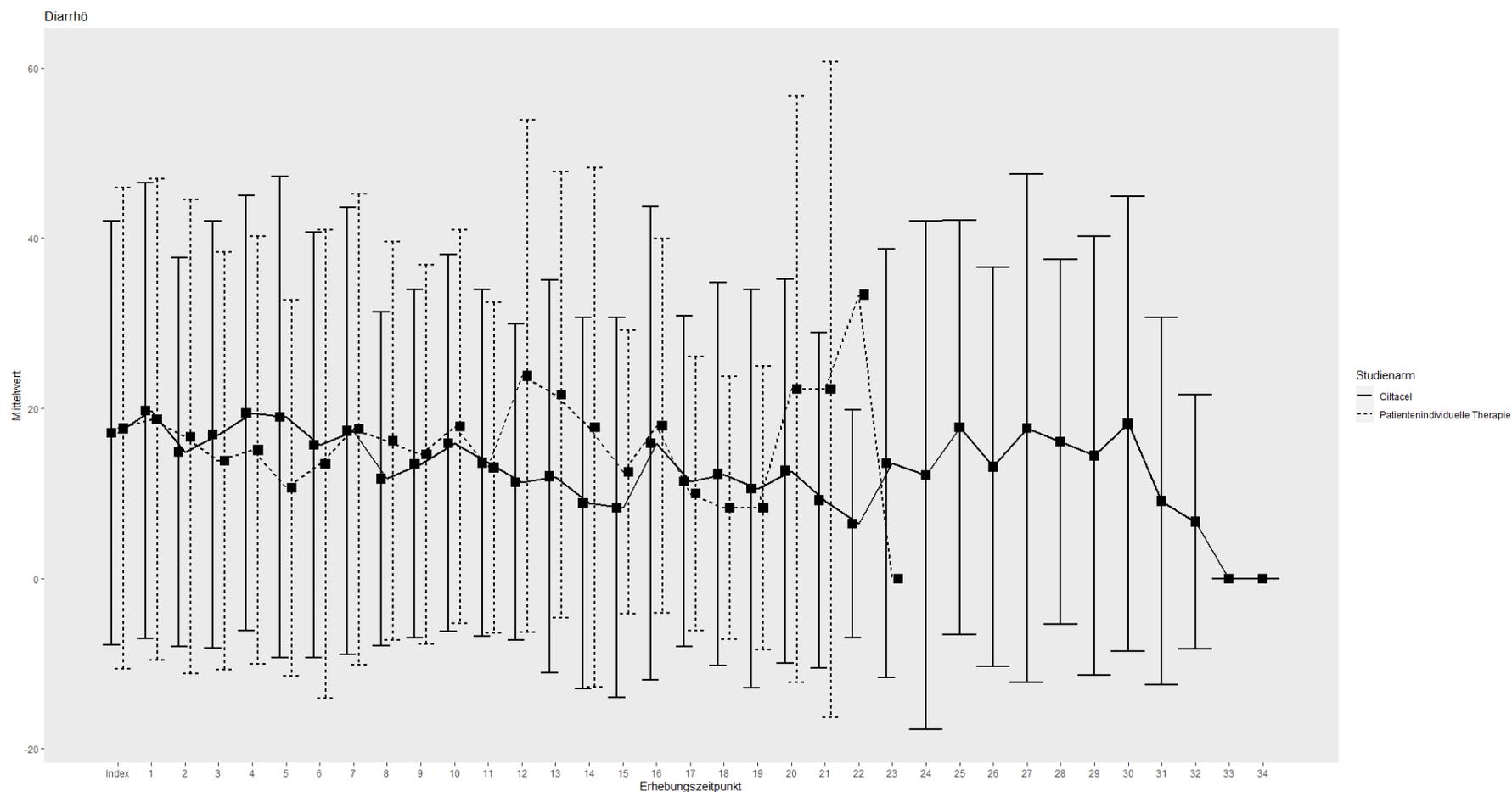
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-42: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Appetitlosigkeit* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion



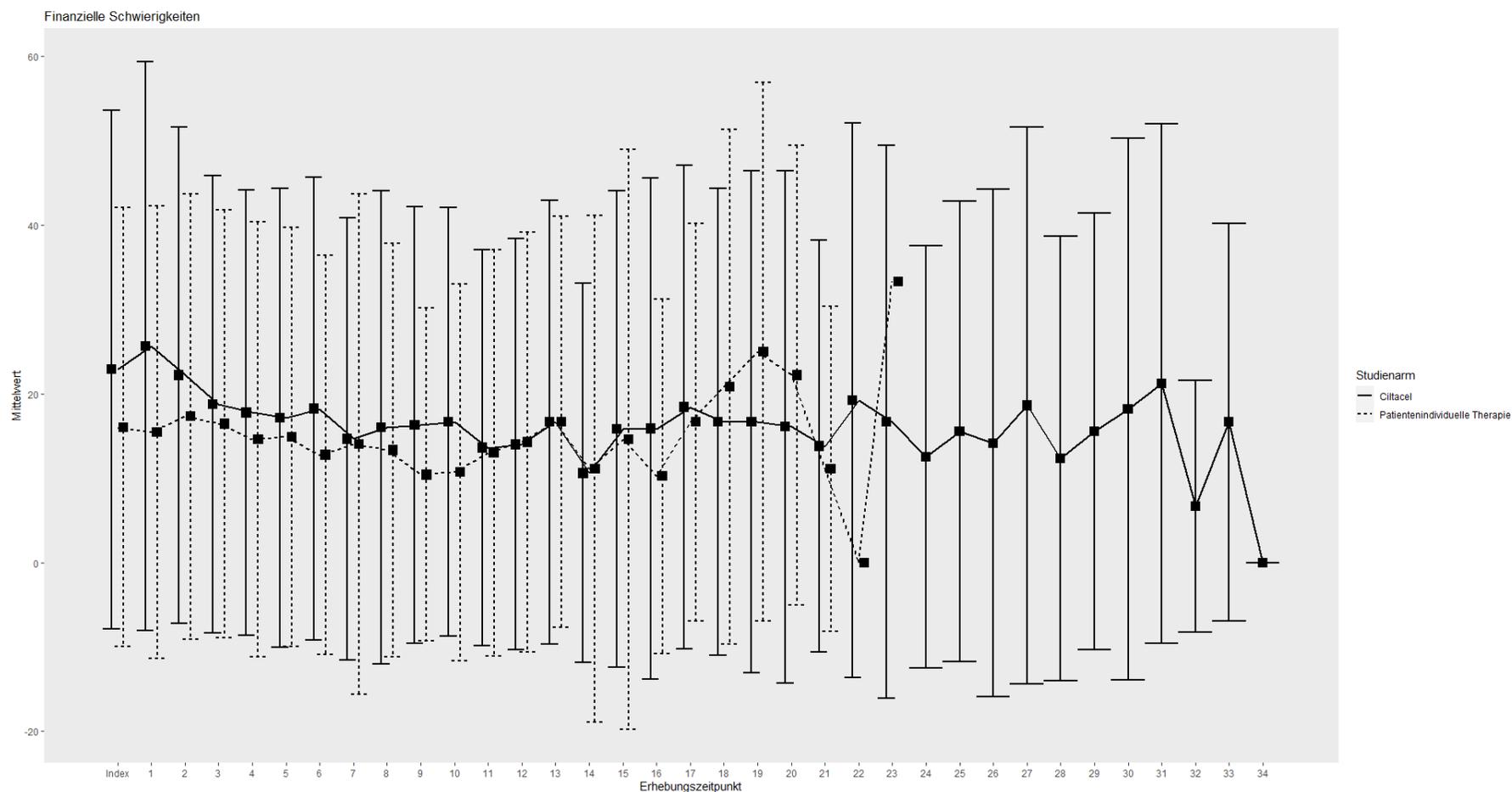
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Obstipation* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-44: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Diarrhö* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-45: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Tabelle 4-69: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Erste Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	53/90 (58,9%)	0,92 [0,26; 1,87]	97/174 (55,7%)	2,33 [1,15; 5,91]	1,14 [0,68; 1,90] p=0,6258	1,06 [0,85; 1,31] p=0,6213	3,10% [-9,40%; 15,70%] p=0,6240	1,17 [0,84; 1,64] p=0,3561
ATT ^c	53/90 (58,9%)	0,92 [0,26; 1,87]	76/174 (43,7%)	4,17 [1,18; 10,61]	1,84 [1,10; 3,09] p=0,0199	1,35 [1,06; 1,72] p=0,0154	15,00% [3,00%; 28,00%] p=0,0178	1,32 [0,92; 1,88] p=0,1275
Multivariable Regression ^d	53/90 (58,9%)	0,92 [0,26; 1,87]	97/174 (55,7%)	2,33 [1,15; 5,91]	1,36 [0,68; 2,70] p=0,3800	1,90 [0,64; 5,63] p=0,2405	8,00% [-8,00%; 23,00%] p=0,3266	1,26 [0,80; 1,99] p=0,3231
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	48/90 (53,3%)	0,95 [0,26; 6,96]	69/174 (39,7%)	8,35 [5,03; 15,38]	1,74 [1,04; 2,91] p=0,0343	1,34 [1,03; 1,75] p=0,0292	13,70% [1,10%; 26,30%] p=0,0335	1,59 [1,10; 2,31] p=0,0145
ATT ^c	48/90 (53,3%)	0,95 [0,26; 6,96]	59/174 (33,9%)	6,04 [5,58; 12,52]	2,25 [1,34; 3,79] p=0,0022	1,59 [1,19; 2,11] p=0,0015	20,00% [7,00%; 32,00%] p=0,0020	1,54 [1,05; 2,26] p=0,0286

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	48/90 (53,3%)	0,95 [0,26; 6,96]	69/174 (39,7%)	8,35 [5,03; 15,38]	1,57 [0,80; 3,06] p=0,1890	2,20 [0,69; 6,96] p=0,1767	9,00% [-7,00%; 25,00%] p=0,2578	1,48 [0,88; 2,47] p=0,1358
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	40/90 (44,4%)	6,93 [1,87; NA]	99/174 (56,9%)	2,37 [1,87; 3,71]	0,61 [0,36; 1,01] p=0,0552	0,78 [0,60; 1,02] p=0,0674	-12,50% [-25,10%; 0,20%] p=0,0533	0,63 [0,43; 0,91] p=0,0155
ATT ^c	40/90 (44,4%)	6,93 [1,87; NA]	75/174 (43,1%)	1,91 [1,12; 2,37]	1,05 [0,63; 1,76] p=0,8451	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8446	1,00% [-11,00%; 14,00%] p=0,8453	0,70 [0,47; 1,03] p=0,0725
Multivariable Regression ^d	40/90 (44,4%)	6,93 [1,87; NA]	99/174 (56,9%)	2,37 [1,87; 3,71]	0,68 [0,34; 1,34] p=0,2603	1,44 [0,49; 4,26] p=0,4993	-9,00% [-25,00%; 7,00%] p=0,2462	0,60 [0,36; 0,98] p=0,0425
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	38/90 (42,2%)	6,11 [2,14; NA]	75/174 (43,1%)	6,50 [4,17; 10,78]	0,96 [0,58; 1,61] p=0,8911	0,98 [0,73; 1,32] p=0,8912	-0,90% [-13,50%; 11,70%] p=0,8908	0,87 [0,58; 1,30] p=0,4944

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	38/90 (42,2%)	6,11 [2,14; NA]	60/174 (34,5%)	16,85 [6,96; 16,85]	1,39 [0,82; 2,34] p=0,2194	1,22 [0,89; 1,68] p=0,2117	8,00% [-5,00%; 20,00%] p=0,2230	0,87 [0,57; 1,32] p=0,5097
Multivariable Regression ^d	38/90 (42,2%)	6,11 [2,14; NA]	75/174 (43,1%)	6,50 [4,17; 10,78]	1,12 [0,57; 2,20] p=0,7454	1,70 [0,57; 5,10] p=0,3348	3,00% [-12,00%; 18,00%] p=0,6980	0,90 [0,53; 1,52] p=0,6877
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	44/90 (48,9%)	5,09 [2,56; 24,67]	77/174 (44,3%)	9,27 [4,63; 10,58]	1,21 [0,72; 2,01] p=0,4745	1,10 [0,84; 1,45] p=0,4681	4,60% [-8,10%; 17,30%] p=0,4741	1,03 [0,71; 1,51] p=0,8582
ATT ^c	44/90 (48,9%)	5,09 [2,56; 24,67]	58/174 (33,3%)	9,56 [4,14; NA]	1,92 [1,14; 3,23] p=0,0139	1,47 [1,09; 1,98] p=0,0113	16,00% [3,00%; 28,00%] p=0,0140	1,21 [0,81; 1,80] p=0,3547
Multivariable Regression ^d	44/90 (48,9%)	5,09 [2,56; 24,67]	77/174 (44,3%)	9,27 [4,63; 10,58]	1,25 [0,64; 2,45] p=0,5120	2,00 [0,65; 6,21] p=0,2234	6,00% [-10,00%; 23,00%] p=0,4461	1,03 [0,61; 1,72] p=0,9144
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^b	48/90 (53,3%)	1,02 [0,30; 5,16]	77/174 (44,3%)	8,08 [5,55; 11,96]	1,44 [0,86; 2,40] p=0,1621	1,21 [0,93; 1,56] p=0,1518	9,10% [-3,60%; 21,80%] p=0,1603	1,36 [0,94; 1,97] p=0,0985
ATT ^c	48/90 (53,3%)	1,02 [0,30; 5,16]	68/174 (39,1%)	10,61 [5,03; 10,61]	1,76 [1,05; 2,94] p=0,0307	1,36 [1,04; 1,77] p=0,0257	14,00% [1,00%; 27,00%] p=0,0297	1,27 [0,87; 1,85] p=0,2144
Multivariable Regression ^d	48/90 (53,3%)	1,02 [0,30; 5,16]	77/174 (44,3%)	8,08 [5,55; 11,96]	1,39 [0,70; 2,77] p=0,3476	1,99 [0,65; 6,07] p=0,2216	7,00% [-8,00%; 23,00%] p=0,3505	1,43 [0,84; 2,42] p=0,1859
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	34/90 (37,8%)	NA [4,17; NA]	68/174 (39,1%)	11,96 [6,01; NA]	0,95 [0,56; 1,60] p=0,8371	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8373	-1,30% [-13,70%; 11,10%] p=0,8364	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6484
ATT ^c	34/90 (37,8%)	NA [4,17; NA]	51/174 (29,3%)	17,68 [4,63; NA]	1,47 [0,86; 2,51] p=0,1630	1,29 [0,91; 1,83] p=0,1563	9,00% [-4,00%; 21,00%] p=0,1690	1,03 [0,66; 1,60] p=0,8905
Multivariable Regression ^d	34/90 (37,8%)	NA [4,17; NA]	68/174 (39,1%)	11,96 [6,01; NA]	1,07 [0,54; 2,15] p=0,8399	1,61 [0,52; 4,96] p=0,4033	1,00% [-14,00%; 17,00%] p=0,8446	1,12 [0,62; 2,01] p=0,7111

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	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								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	39/90 (43,3%)	19,68 [4,21; NA]	63/174 (36,2%)	11,04 [5,62; 17,81]	1,35 [0,80; 2,26] p=0,2605	1,20 [0,88; 1,63] p=0,2525	7,10% [-5,40%; 19,60%] p=0,2631	0,92 [0,61; 1,40] p=0,6995
ATT ^c	39/90 (43,3%)	19,68 [4,21; NA]	55/174 (31,6%)	8,54 [2,73; NA]	1,67 [0,99; 2,83] p=0,0556	1,38 [1,00; 1,91] p=0,0502	12,00% [0,00%; 24,00%] p=0,0580	0,83 [0,54; 1,27] p=0,3858
Multivariable Regression ^d	39/90 (43,3%)	19,68 [4,21; NA]	63/174 (36,2%)	11,04 [5,62; 17,81]	1,08 [0,54; 2,14] p=0,8338	1,66 [0,55; 4,99] p=0,3580	2,00% [-14,00%; 18,00%] p=0,8304	0,68 [0,39; 1,20] p=0,1836
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	30/90 (33,3%)	NA [4,21; NA]	51/174 (29,3%)	15,34 [9,76; NA]	1,21 [0,70; 2,08] p=0,5025	1,14 [0,78; 1,65] p=0,4983	4,00% [-7,80%; 15,90%] p=0,5061	1,05 [0,66; 1,66] p=0,8439
ATT ^c	30/90 (33,3%)	NA [4,21; NA]	27/174 (15,5%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,48; 4,89] p=0,0012	2,12 [1,35; 3,34] p=0,0011	18,00% [7,00%; 29,00%] p=0,0019	1,73 [1,02; 2,91] p=0,0414

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	30/90 (33,3%)	NA [4,21; NA]	51/174 (29,3%)	15,34 [9,76; NA]	1,16 [0,56; 2,38] p=0,6884	1,73 [0,56; 5,35] p=0,3383	3,00% [-14,00%; 20,00%] p=0,7391	0,98 [0,53; 1,82] p=0,9537

a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen

c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores

d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen

Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 53 Ereignisse (58,9%) und im Kontrollarm 97 Ereignisse (55,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,92 Monate im Behandlungsarm und 2,33 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,84; 1,64]; p=0,3561).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 53 Ereignisse (58,9%) und im Kontrollarm 76 Ereignisse (43,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,84 [1,10; 3,09]; p=0,0199), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,06; 1,72]; p=0,0154) und die Risikodifferenz (RD=15,00% [3,00%; 28,00%]; p=0,0178) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,92 Monate im Behandlungsarm und 4,17 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,92; 1,88]; p=0,1275).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 53 Ereignisse (58,9%) und im Kontrollarm 97 Ereignisse (55,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,92 Monate im Behandlungsarm und 2,33 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,80; 1,99]; p=0,3231).

Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (53,3%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (39,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,74 [1,04; 2,91]; p=0,0343), das Relative Risiko (RR=1,34 [1,03; 1,75]; p=0,0292) und die Risikodifferenz (RD=13,70% [1,10%; 26,30%]; p=0,0335) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,95 Monate im Behandlungsarm und 8,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,59 [1,10; 2,31]; p=0,0145).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (53,3%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (33,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds

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

Ratio (OR=2,25 [1,34; 3,79]; p=0,0022), das Relative Risiko (RR=1,59 [1,19; 2,11]; p=0,0015) und die Risikodifferenz (RD=20.00% [7.00%; 32.00%]; p=0,0020) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,95 Monate im Behandlungsarm und 6,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,54 [1,05; 2,26]; p=0,0286).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (53,3%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (39,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,95 Monate im Behandlungsarm und 8,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [0,88; 2,47]; p=0,1358).

Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 40 Ereignisse (44,4%) und im Kontrollarm 99 Ereignisse (56,9%). 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 6,93 Monate im Behandlungsarm und 2,37 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,63 [0,43; 0,91]; p=0,0155).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 40 Ereignisse (44,4%) und im Kontrollarm 75 Ereignisse (43,1%). 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 6,93 Monate im Behandlungsarm und 1,91 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,47; 1,03]; p=0,0725).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 40 Ereignisse (44,4%) und im Kontrollarm 99 Ereignisse (56,9%). 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 6,93 Monate im Behandlungsarm und 2,37 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,60 [0,36; 0,98]; p=0,0425).

Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 38 Ereignisse (42,2%) und im Kontrollarm 75 Ereignisse (43,1%). 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 6,11 Monate im Behandlungsarm und 6,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,58; 1,30]; p=0,4944).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 38 Ereignisse (42,2%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (34,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,11 Monate im Behandlungsarm und 16,85 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,57; 1,32]; p=0,5097).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 38 Ereignisse (42,2%) und im Kontrollarm 75 Ereignisse (43,1%). 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 6,11 Monate im Behandlungsarm und 6,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,53; 1,52]; p=0,6877).

Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 44 Ereignisse (48,9%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (44,3%). 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 5,09 Monate im Behandlungsarm und 9,27 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,71; 1,51]; p=0,8582).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 44 Ereignisse (48,9%) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (33,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,92 [1,14; 3,23]; p=0,0139), das Relative Risiko (RR=1,47 [1,09; 1,98]; p=0,0113) und die Risikodifferenz (RD=16.00% [3.00%; 28.00%]; p=0,0140) signifikante Unterschiede.

Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,09 Monate im Behandlungsarm und 9,56 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,81; 1,80]; p=0,3547).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 44 Ereignisse (48,9%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (44,3%). 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 5,09 Monate im Behandlungsarm und 9,27 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,61; 1,72]; p=0,9144).

Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (53,3%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (44,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,02 Monate im Behandlungsarm und 8,08 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,36 [0,94; 1,97]; p=0,0985).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (53,3%) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (39,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,76 [1,05; 2,94]; p=0,0307), das Relative Risiko (RR=1,36 [1,04; 1,77]; p=0,0257) und die Risikodifferenz (RD=14.00% [1.00%; 27.00%]; p=0,0297) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,02 Monate im Behandlungsarm und 10,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,27 [0,87; 1,85]; p=0,2144).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (53,3%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (44,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,02 Monate im Behandlungsarm und 8,08 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,43 [0,84; 2,42]; p=0,1859).

Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 34 Ereignisse (37,8%) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (39,1%). 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 11,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,60; 1,38]; p=0,6484).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 34 Ereignisse (37,8%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (29,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,68 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,66; 1,60]; p=0,8905).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 34 Ereignisse (37,8%) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (39,1%). 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 11,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,62; 2,01]; p=0,7111).

Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 39 Ereignisse (43,3%) und im Kontrollarm 63 Ereignisse (36,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 19,68 Monate im Behandlungsarm und 11,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,61; 1,40]; p=0,6995).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 39 Ereignisse (43,3%) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (31,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 19,68 Monate im Behandlungsarm und 8,54 Monate im

Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,54; 1,27]; p=0,3858).

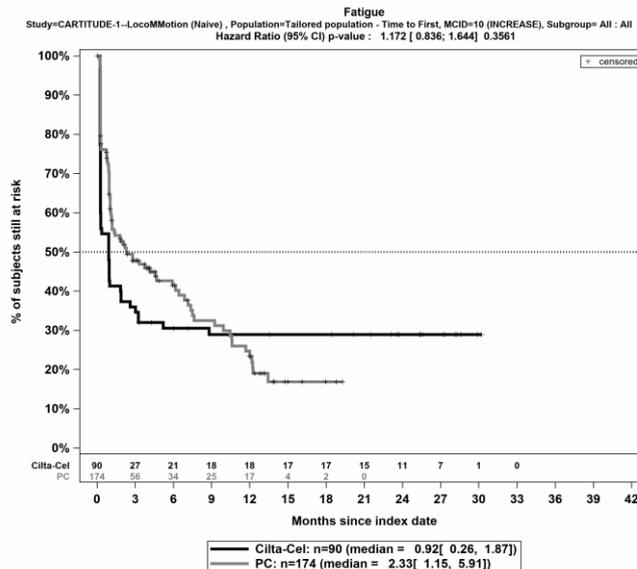
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 39 Ereignisse (43,3%) und im Kontrollarm 63 Ereignisse (36,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 19,68 Monate im Behandlungsarm und 11,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,39; 1,20]; p=0,1836).

Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 30 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (29,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 15,34 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,66; 1,66]; p=0,8439).

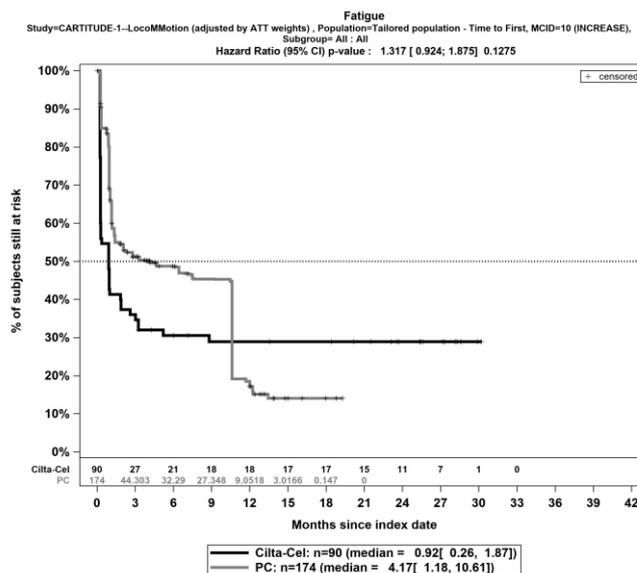
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 30 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (15,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,69 [1,48; 4,89]; p=0,0012), das Relative Risiko (RR=2,12 [1,35; 3,34]; p=0,0011) und die Risikodifferenz (RD=18.00% [7.00%; 29.00%]; p=0,0019) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,73 [1,02; 2,91]; p=0,0414).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 30 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (29,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 15,34 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,53; 1,82]; p=0,9537).



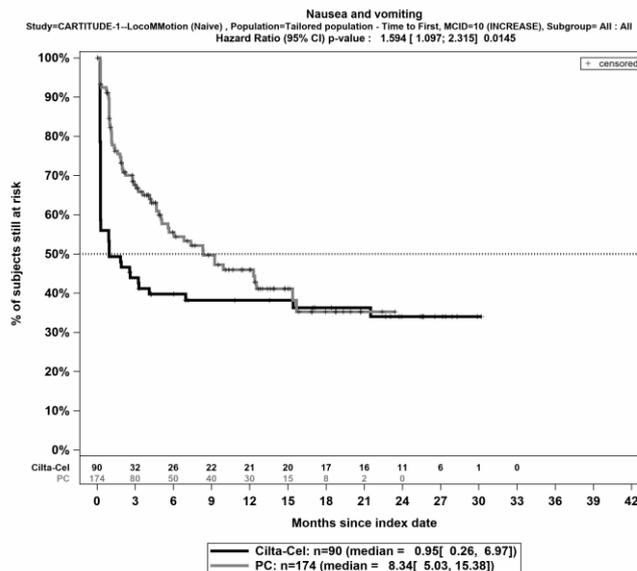
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



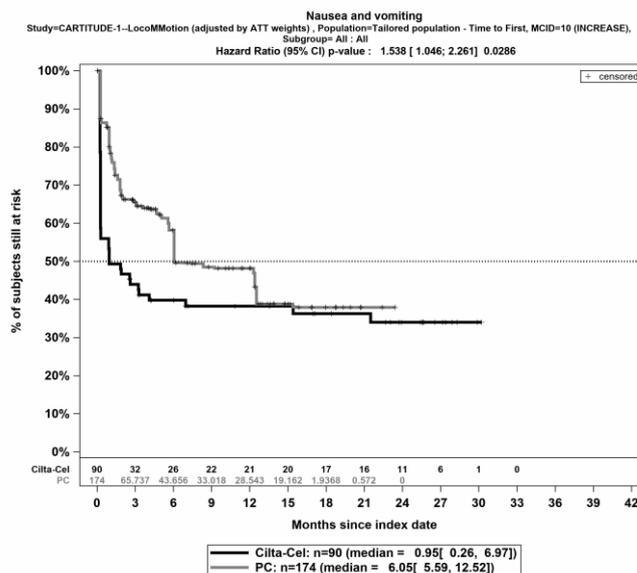
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



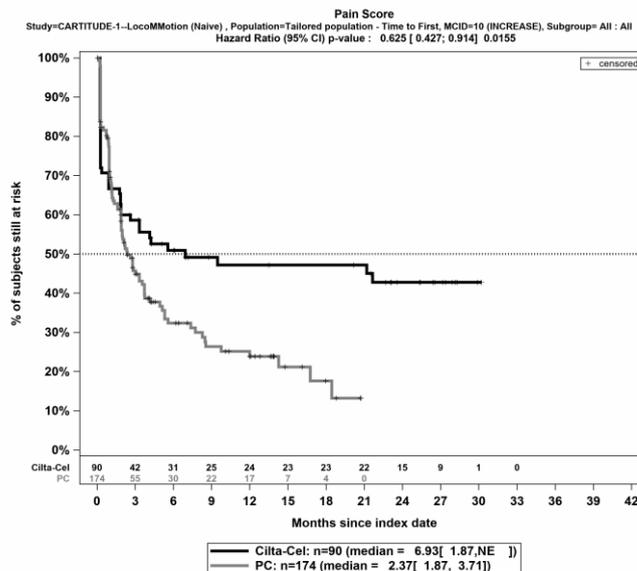
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurven für *Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



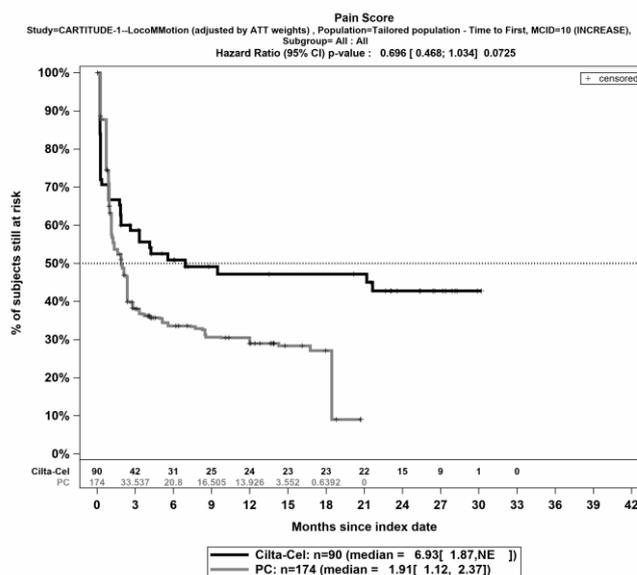
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurven für *Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



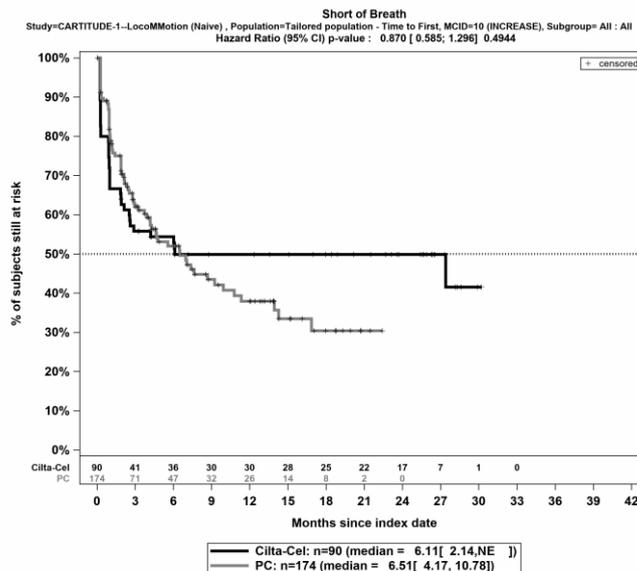
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurven für Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



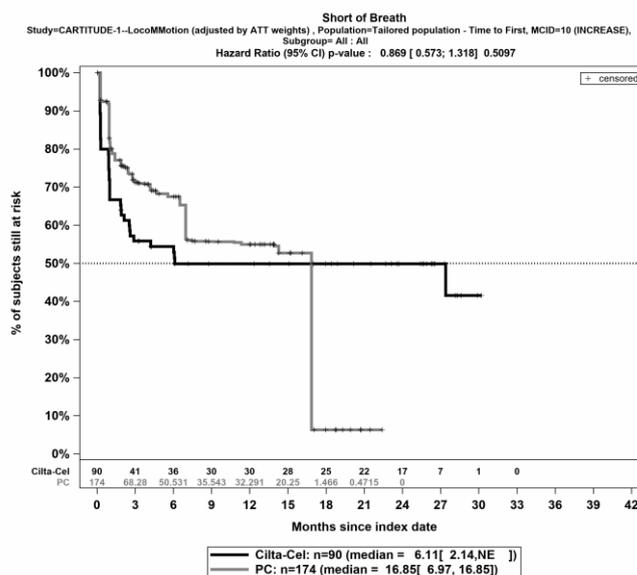
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurven für Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



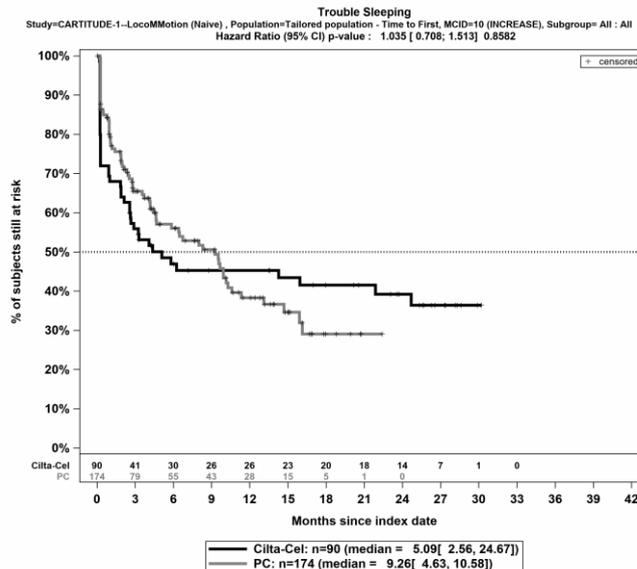
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurven für *Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



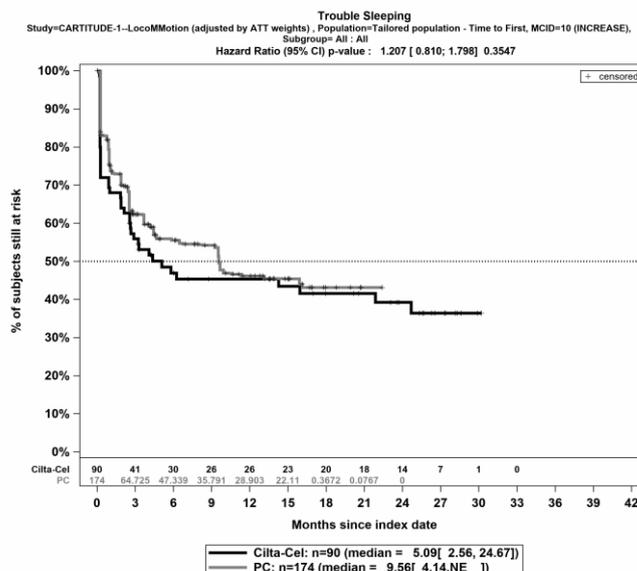
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurven für *Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



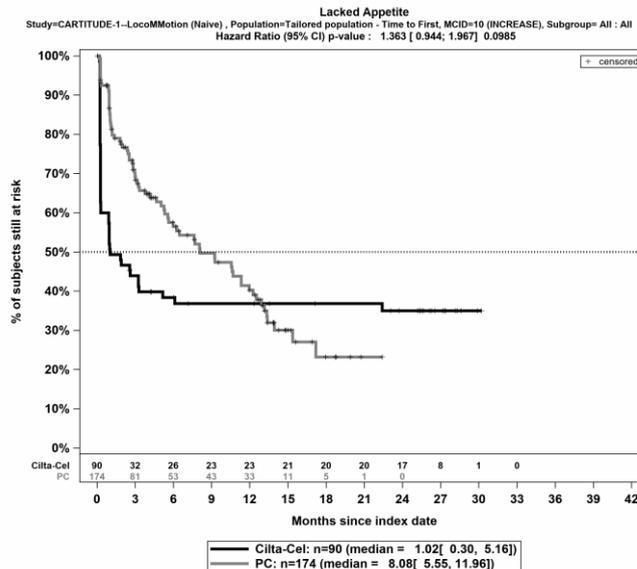
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



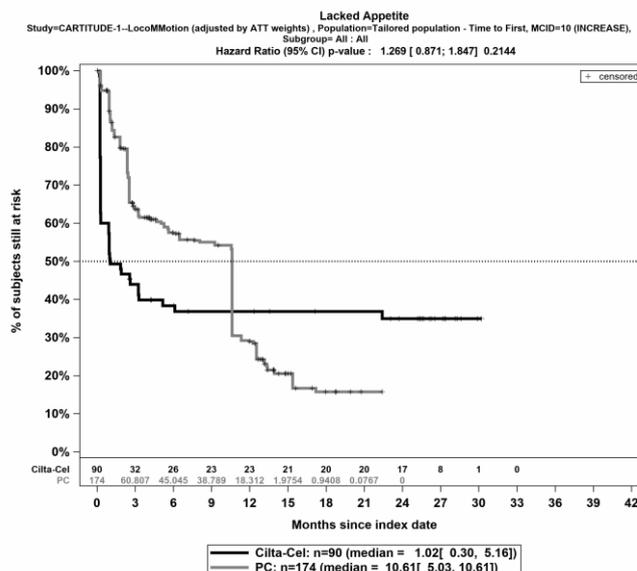
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



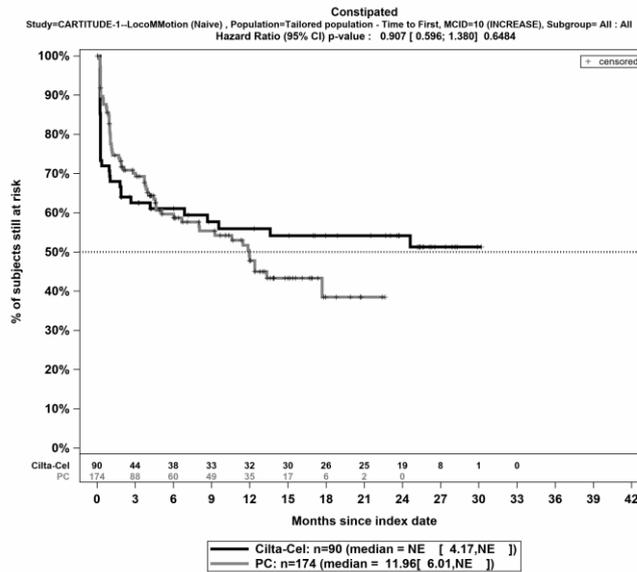
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurven für *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



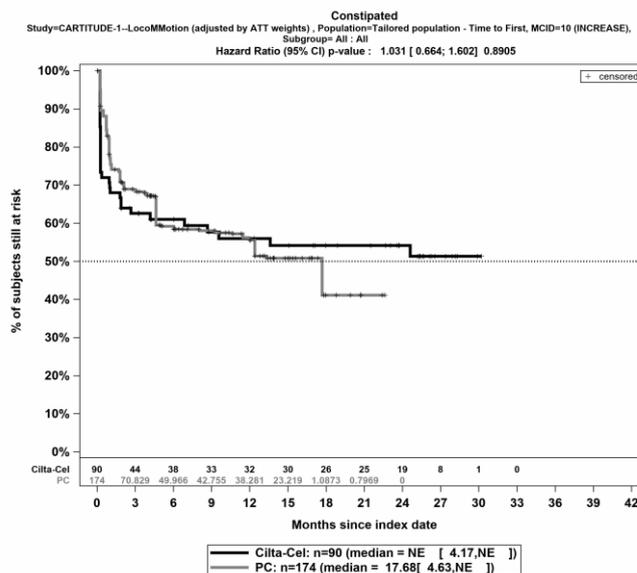
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurven für *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



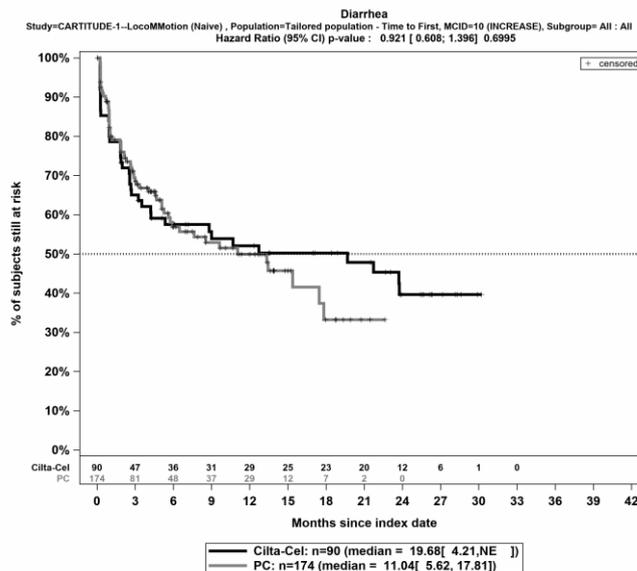
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurven für *Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



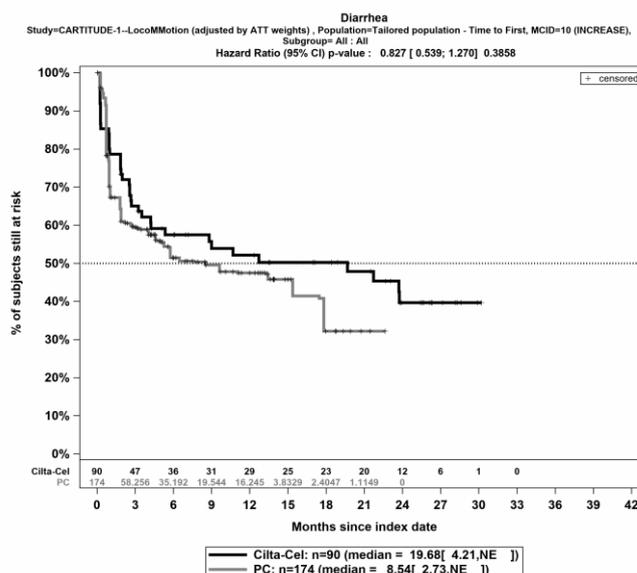
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurven für *Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



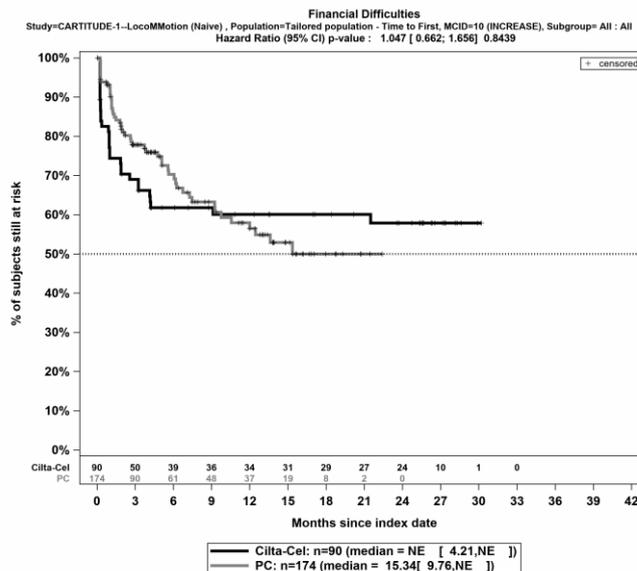
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



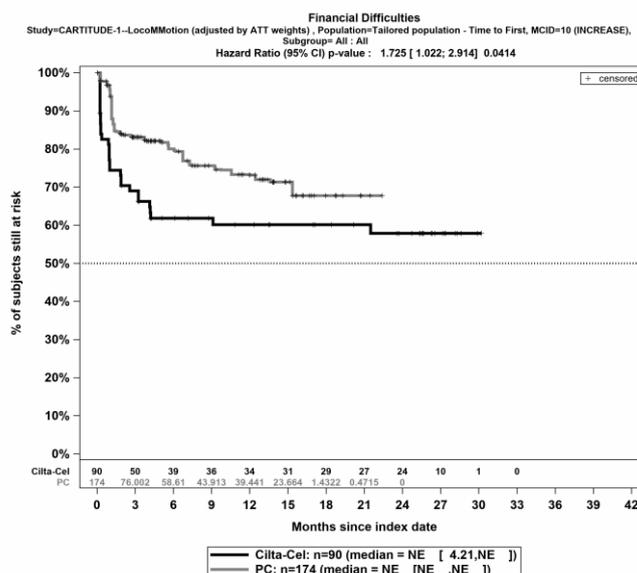
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Tabelle 4-70: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Erste Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	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								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	53/90 (58,9%)	3,35 [2,56; 7,85]	93/174 (53,4%)	2,92 [1,87; 4,27]	1,25 [0,75; 2,09] p=0,4002	1,10 [0,88; 1,38] p=0,3908	5,40% [-7,10%; 18,00%] p=0,3966	0,88 [0,62; 1,25] p=0,4723
ATT ^c	53/90 (58,9%)	3,35 [2,56; 7,85]	71/174 (40,8%)	7,20 [4,27; 8,48]	2,06 [1,23; 3,46] p=0,0061	1,44 [1,12; 1,84] p=0,0042	18,00% [5,00%; 30,00%] p=0,0050	1,13 [0,78; 1,63] p=0,5186
Multivariable Regression ^d	53/90 (58,9%)	3,35 [2,56; 7,85]	93/174 (53,4%)	2,92 [1,87; 4,27]	2,00 [0,98; 4,09] p=0,0567	1,85 [0,64; 5,35] p=0,2479	13,00% [-3,00%; 29,00%] p=0,1081	1,30 [0,82; 2,05] p=0,2668
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	18/90 (20,0%)	NA [NA; NA]	36/174 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,51; 1,81] p=0,8954	0,97 [0,58; 1,60] p=0,8954	-0,70% [-10,90%; 9,50%] p=0,8948	0,89 [0,50; 1,56] p=0,6756
ATT ^c	18/90 (20,0%)	NA [NA; NA]	23/174 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,84; 3,25] p=0,1471	1,52 [0,87; 2,67] p=0,1438	7,00% [-3,00%; 17,00%] p=0,1647	1,16 [0,63; 2,15] p=0,6381

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

<i>Endpunkt</i>	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	18/90 (20,0%)	NA [NA; NA]	36/174 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,58; 3,33] p=0,4669	NA [NA; NA] NA ^e	4,00% [-14,00%; 21,00%] p=0,6881	1,27 [0,58; 2,78] p=0,5502
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	48/90 (53,3%)	1,77 [0,95; 9,07]	70/174 (40,2%)	7,23 [4,04; 13,60]	1,70 [1,02; 2,84] p=0,0428	1,33 [1,02; 1,73] p=0,0369	13,10% [0,50%; 25,70%] p=0,0419	1,43 [0,98; 2,06] p=0,0615
ATT ^c	48/90 (53,3%)	1,77 [0,95; 9,07]	37/174 (21,3%)	NA [8,48; NA]	4,24 [2,44; 7,35] p<0,0001	2,51 [1,78; 3,55] p<0,0001	32,00% [20,00%; 44,00%] p<0,0001	2,39 [1,55; 3,68] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	48/90 (53,3%)	1,77 [0,95; 9,07]	70/174 (40,2%)	7,23 [4,04; 13,60]	2,78 [1,36; 5,70] p=0,0051	2,26 [0,71; 7,14] p=0,1610	21,00% [3,00%; 38,00%] p=0,0189	2,17 [1,30; 3,62] p=0,0030
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	28/90 (31,1%)	NA [11,76; NA]	47/174 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,70; 2,13] p=0,4847	1,15 [0,78; 1,71] p=0,4806	4,10% [-7,50%; 15,70%] p=0,4892	1,13 [0,71; 1,80] p=0,6142

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

<i>Endpunkt</i>	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	28/90 (31,1%)	NA [11,76; NA]	34/174 (19,5%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,02; 3,27] p=0,0421	1,57 [1,02; 2,41] p=0,0392	11,00% [0,00%; 23,00%] p=0,0490	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3381
Multivariable Regression ^d	28/90 (31,1%)	NA [11,76; NA]	47/174 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,77; 3,50] p=0,2035	2,40 [0,69; 8,28] p=0,1647	6,00% [-11,00%; 23,00%] p=0,4872	1,48 [0,79; 2,77] p=0,2201
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	36/90 (40,0%)	19,88 [4,24; NA]	66/174 (37,9%)	13,60 [3,42; NA]	1,09 [0,65; 1,84] p=0,7439	1,05 [0,77; 1,45] p=0,7422	2,10% [-10,40%; 14,50%] p=0,7442	0,84 [0,56; 1,28] p=0,4245
ATT ^c	36/90 (40,0%)	19,88 [4,24; NA]	61/174 (35,1%)	14,69 [6,77; 14,69]	1,24 [0,74; 2,10] p=0,4164	1,15 [0,83; 1,58] p=0,4110	5,00% [-7,00%; 17,00%] p=0,4195	0,70 [0,46; 1,07] p=0,1002
Multivariable Regression ^d	36/90 (40,0%)	19,88 [4,24; NA]	66/174 (37,9%)	13,60 [3,42; NA]	1,24 [0,61; 2,49] p=0,5546	2,00 [0,63; 6,44] p=0,2375	3,00% [-14,00%; 20,00%] p=0,7408	0,87 [0,48; 1,59] p=0,6579
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	46/174 (26,4%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,53; 1,71] p=0,8775	0,97 [0,63; 1,49] p=0,8775	-0,90% [-12,00%; 10,30%] p=0,8768	0,85 [0,52; 1,41] p=0,5335
ATT ^c	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	22/174 (12,6%)	NA [NA; NA]	2,41 [1,25; 4,63] p=0,0083	2,05 [1,21; 3,48] p=0,0078	13,00% [3,00%; 23,00%] p=0,0125	1,57 [0,87; 2,82] p=0,1349
Multivariable Regression ^d	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	46/174 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,65; 3,21] p=0,3676	1,94 [0,56; 6,76] p=0,2824	4,00% [-14,00%; 22,00%] p=0,6632	1,14 [0,59; 2,19] p=0,7043
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	32/174 (18,4%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,68; 2,38] p=0,4590	1,21 [0,73; 1,99] p=0,4558	3,80% [-6,50%; 14,20%] p=0,4677	1,12 [0,64; 1,96] p=0,6966
ATT ^c	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	16/174 (9,2%)	NA [NA; NA]	2,80 [1,37; 5,72] p=0,0047	2,40 [1,31; 4,40] p=0,0045	13,00% [3,00%; 23,00%] p=0,0082	1,87 [0,97; 3,60] p=0,0633

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

<i>Endpunkt</i>	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	32/174 (18,4%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,73; 4,01] p=0,2205	NA [NA; NA] NA ^e	7,00% [-10,00%; 25,00%] p=0,4185	1,34 [0,63; 2,88] p=0,4472
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	26/90 (28,9%)	NA [NA; NA]	42/174 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,72; 2,26] p=0,4036	1,20 [0,79; 1,82] p=0,3991	4,80% [-6,60%; 16,10%] p=0,4107	1,11 [0,68; 1,81] p=0,6855
ATT ^c	26/90 (28,9%)	NA [NA; NA]	35/174 (20,1%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,91; 2,95] p=0,1008	1,45 [0,94; 2,26] p=0,0965	9,00% [-2,00%; 20,00%] p=0,1113	1,11 [0,67; 1,85] p=0,6872
Multivariable Regression ^d	26/90 (28,9%)	NA [NA; NA]	42/174 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,63; 2,88] p=0,4347	1,93 [0,58; 6,48] p=0,2805	6,00% [-9,00%; 22,00%] p=0,4269	1,20 [0,60; 2,38] p=0,6035
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	30/90 (33,3%)	NA [5,36; NA]	29/174 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,38; 4,52] p=0,0021	2,00 [1,28; 3,11] p=0,0021	16,70% [5,50%; 27,90%] p=0,0035	2,06 [1,24; 3,45] p=0,0056

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

<i>Endpunkt</i>	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	30/90 (33,3%)	NA [5,36; NA]	33/174 (19,0%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,21; 3,86] p=0,0093	1,77 [1,16; 2,71] p=0,0083	14,00% [3,00%; 26,00%] p=0,0120	1,54 [0,94; 2,53] p=0,0880
Multivariable Regression ^d	30/90 (33,3%)	NA [5,36; NA]	29/174 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,13; 6,69] p=0,0254	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	2,45 [1,15; 5,21] p=0,0197

a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen

c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores

d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen

e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.

Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 53 Ereignisse (58,9%) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (53,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,35 Monate im Behandlungsarm und 2,92 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,62; 1,25]; p=0,4723).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 53 Ereignisse (58,9%) und im Kontrollarm 71 Ereignisse (40,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,06 [1,23; 3,46]; p=0,0061), das Relative Risiko (RR=1,44 [1,12; 1,84]; p=0,0042) und die Risikodifferenz (RD=18.00% [5.00%; 30.00%]; p=0,0050) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,35 Monate im Behandlungsarm und 7,20 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,78; 1,63]; p=0,5186).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 53 Ereignisse (58,9%) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (53,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,35 Monate im Behandlungsarm und 2,92 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,30 [0,82; 2,05]; p=0,2668).

Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 18 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (20,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,50; 1,56]; p=0,6756).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 18 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (13,2%). 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

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

Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,63; 2,15]; p=0,6381).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 18 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (20,7%). Für das Odds Ratio 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=1,27 [0,58; 2,78]; p=0,5502).

Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (53,3%) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (40,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,70 [1,02; 2,84]; p=0,0428), das Relative Risiko (RR=1,33 [1,02; 1,73]; p=0,0369) und die Risikodifferenz (RD=13,10% [0,50%; 25,70%]; p=0,0419) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,77 Monate im Behandlungsarm und 7,23 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,43 [0,98; 2,06]; p=0,0615).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (53,3%) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (21,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,24 [2,44; 7,35]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,51 [1,78; 3,55]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=32,00% [20,00%; 44,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,77 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,39 [1,55; 3,68]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 48 Ereignisse (53,3%) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (40,2%). Für das Odds Ratio (OR=2,78 [1,36; 5,70]; p=0,0051) und die Risikodifferenz (RD=21,00% [3,00%; 38,00%]; p=0,0189) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,77 Monate im Behandlungsarm und 7,23 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,17 [1,30; 3,62]; p=0,0030).

Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 28 Ereignisse (31,1%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (27,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die

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

mediane 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 [0,71; 1,80]; p=0,6142).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 28 Ereignisse (31,1%) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (19,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,83 [1,02; 3,27]; p=0,0421), das Relative Risiko (RR=1,57 [1,02; 2,41]; p=0,0392) und die Risikodifferenz (RD=11.00% [0.00%; 23.00%]; p=0,0490) 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 [0,78; 2,10]; p=0,3381).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 28 Ereignisse (31,1%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (27,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [0,79; 2,77]; p=0,2201).

Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 36 Ereignisse (40,0%) und im Kontrollarm 66 Ereignisse (37,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 19,88 Monate im Behandlungsarm und 13,60 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,56; 1,28]; p=0,4245).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 36 Ereignisse (40,0%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (35,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 19,88 Monate im Behandlungsarm und 14,69 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,46; 1,07]; p=0,1002).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 36 Ereignisse (40,0%) und im Kontrollarm 66 Ereignisse (37,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 19,88

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

Monate im Behandlungsarm und 13,60 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,48; 1,59]; p=0,6579).

Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (26,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,52; 1,41]; p=0,5335).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (12,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,41 [1,25; 4,63]; p=0,0083), das Relative Risiko (RR=2,05 [1,21; 3,48]; p=0,0078) und die Risikodifferenz (RD=13,00% [3,00%; 23,00%]; p=0,0125) 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=1,57 [0,87; 2,82]; p=0,1349).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (26,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,59; 2,19]; p=0,7043).

Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 20 Ereignisse (22,2%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (18,4%). 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=1,12 [0,64; 1,96]; p=0,6966).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 20 Ereignisse (22,2%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (9,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds

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

Ratio (OR=2,80 [1,37; 5,72]; p=0,0047), das Relative Risiko (RR=2,40 [1,31; 4,40]; p=0,0045) und die Risikodifferenz (RD=13.00% [3.00%; 23.00%]; p=0,0082) 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=1,87 [0,97; 3,60]; p=0,0633).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 20 Ereignisse (22,2%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (18,4%). Für das Odds Ratio und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,34 [0,63; 2,88]; p=0,4472).

Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 26 Ereignisse (28,9%) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (24,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,68; 1,81]; p=0,6855).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 26 Ereignisse (28,9%) und im Kontrollarm 35 Ereignisse (20,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,67; 1,85]; p=0,6872).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 26 Ereignisse (28,9%) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (24,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,60; 2,38]; p=0,6035).

Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

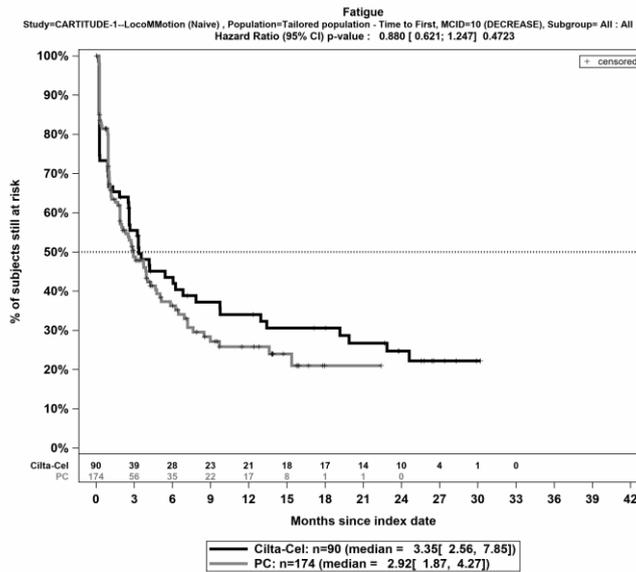
Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 30 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (16,7%). Beim Vergleich der

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

Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,50 [1,38; 4,52]; p=0,0021), das Relative Risiko (RR=2,00 [1,28; 3,11]; p=0,0021) und die Risikodifferenz (RD=16,70% [5,50%; 27,90%]; p=0,0035) 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=2,06 [1,24; 3,45]; p=0,0056).

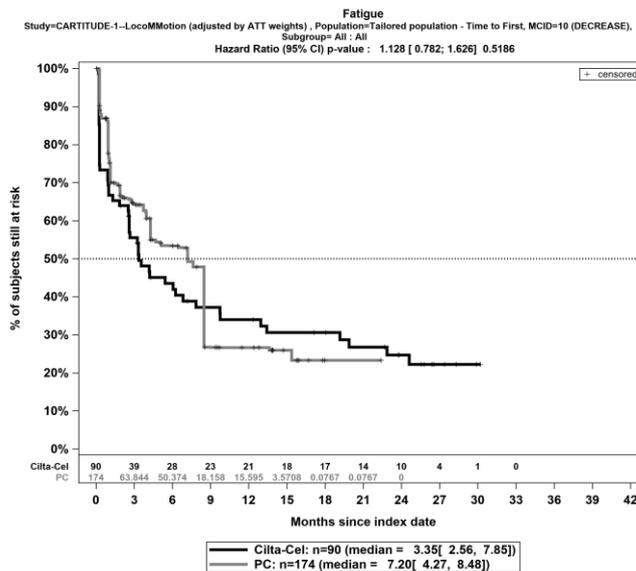
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 30 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (19,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,16 [1,21; 3,86]; p=0,0093), das Relative Risiko (RR=1,77 [1,16; 2,71]; p=0,0083) und die Risikodifferenz (RD=14,00% [3,00%; 26,00%]; p=0,0120) 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=1,54 [0,94; 2,53]; p=0,0880).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 30 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (16,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,75 [1,13; 6,69]; p=0,0254) 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=2,45 [1,15; 5,21]; p=0,0197).



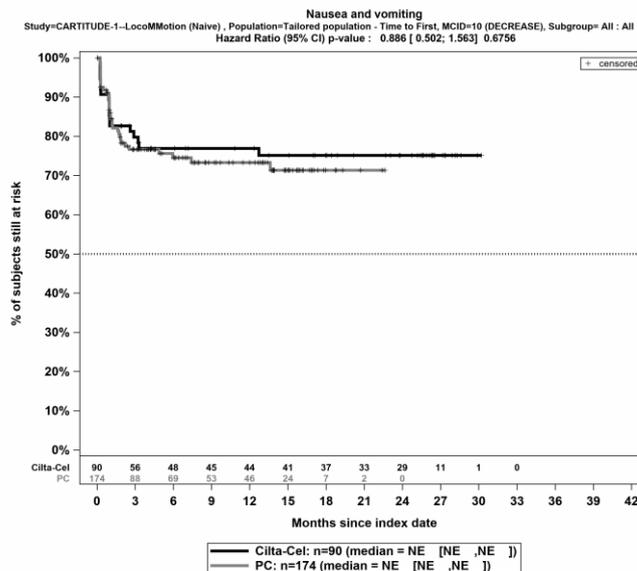
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



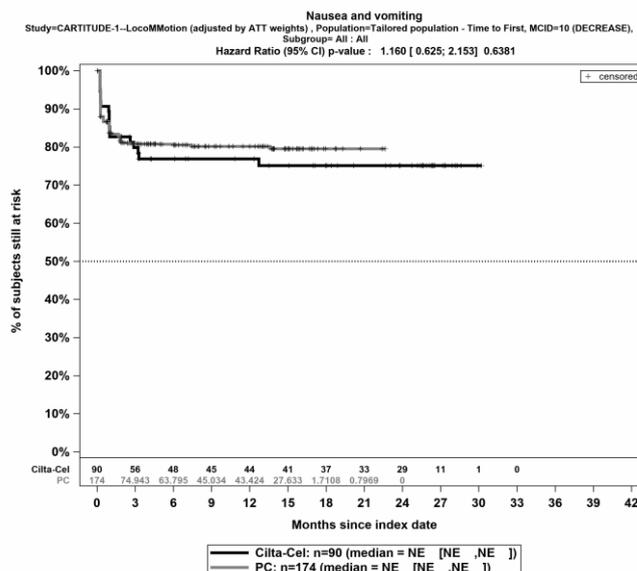
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



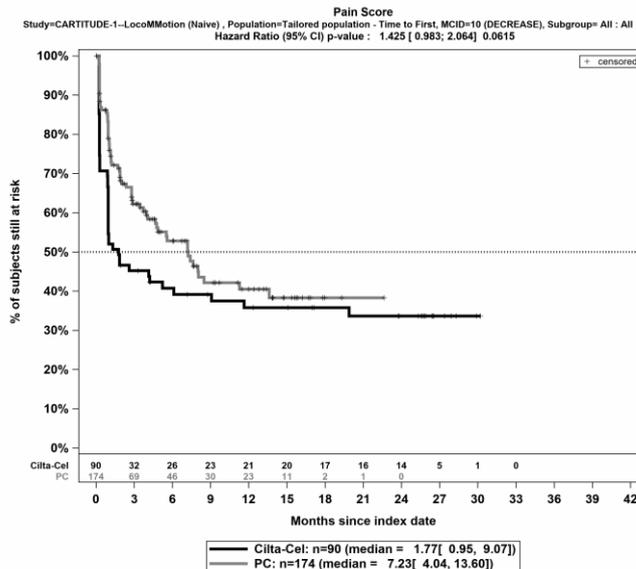
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Kurven für *Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



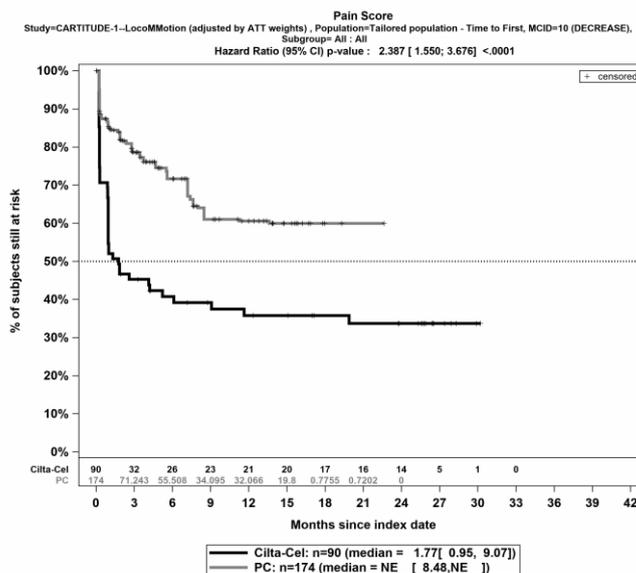
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Kurven für *Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



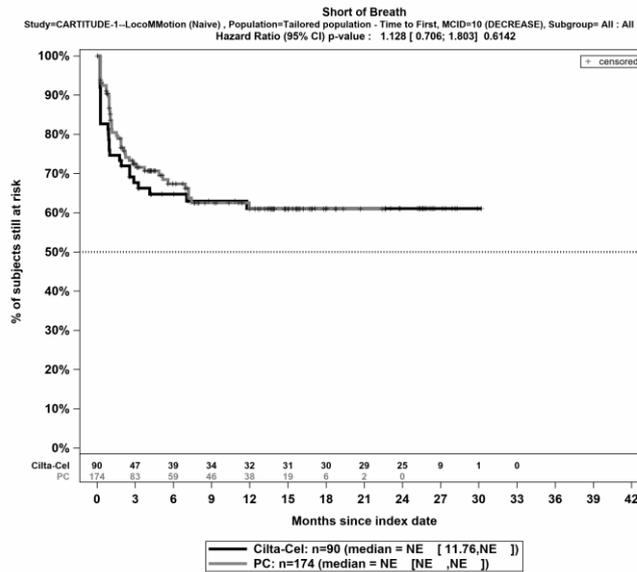
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurven für Schmerz - *Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



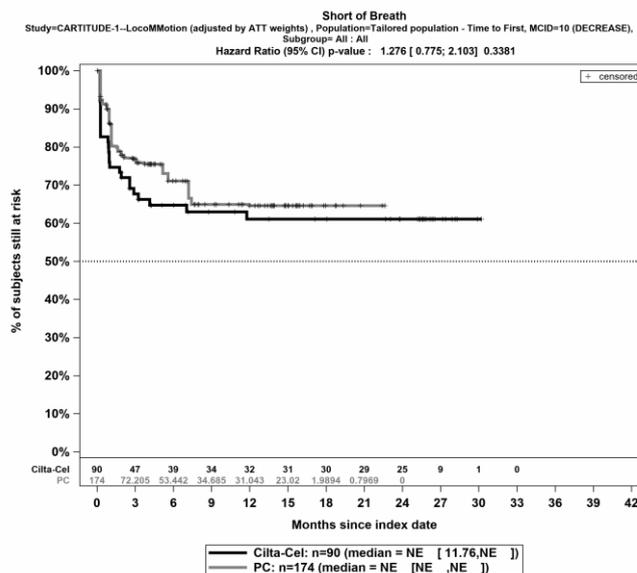
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurven für Schmerz - *Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



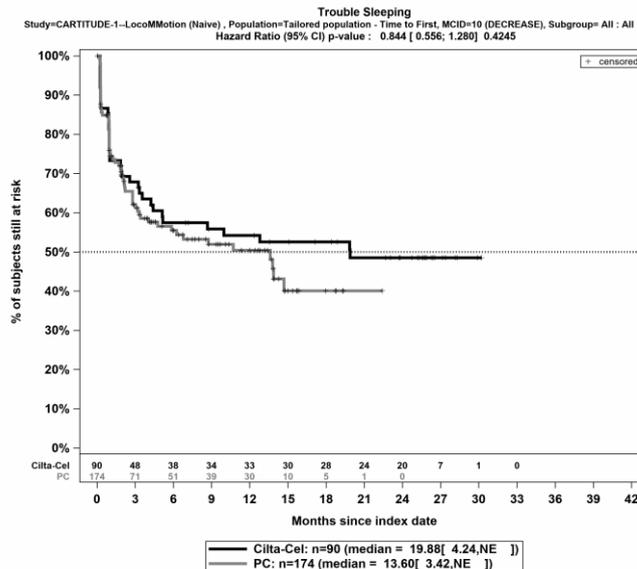
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Kurven für *Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



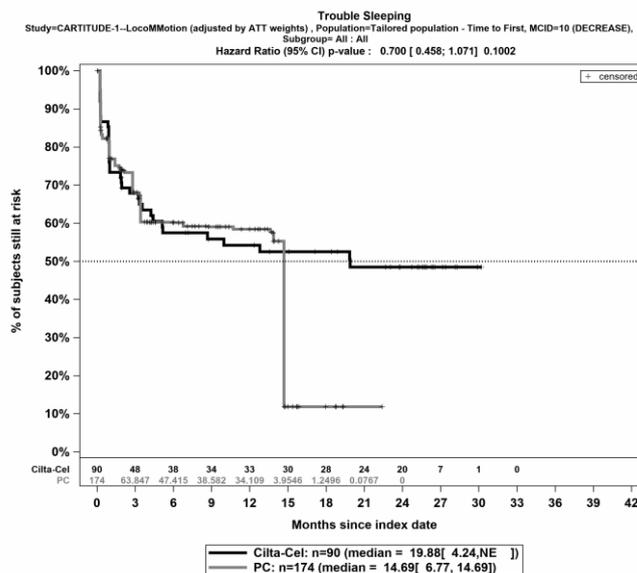
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Kurven für *Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



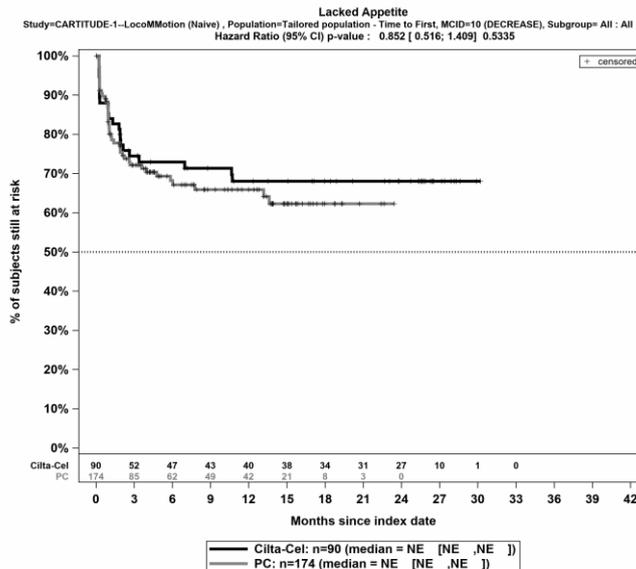
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



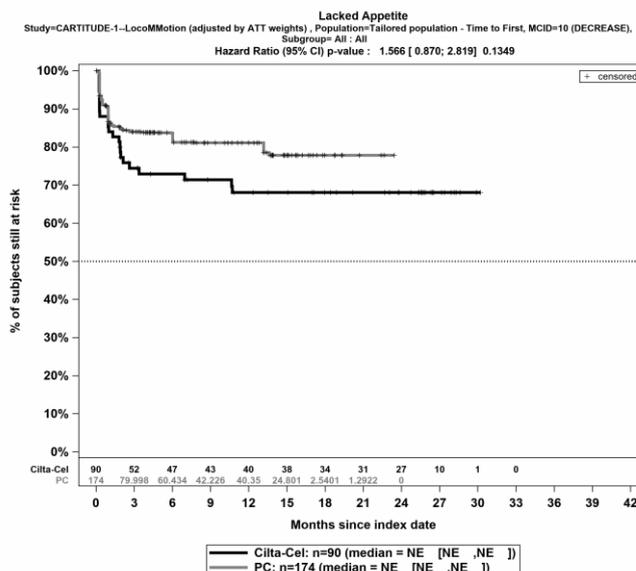
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



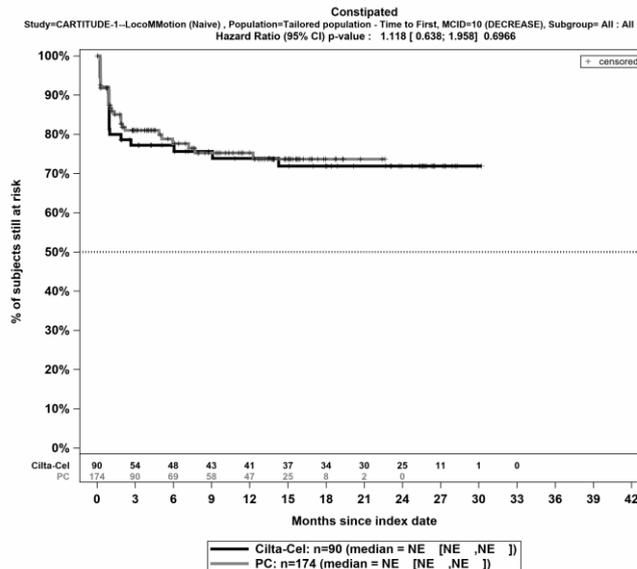
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier Kurven für *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



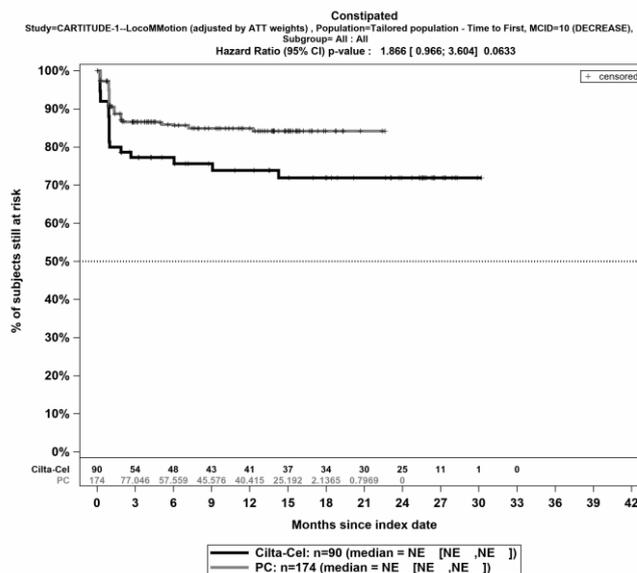
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier Kurven für *Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



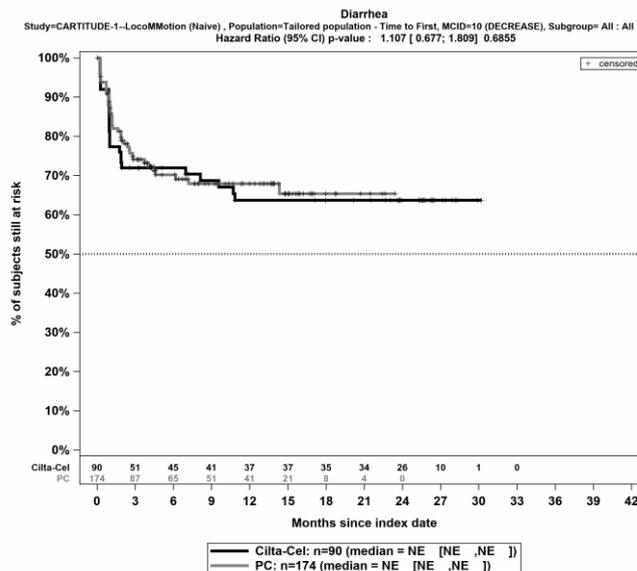
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Kurven für *Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



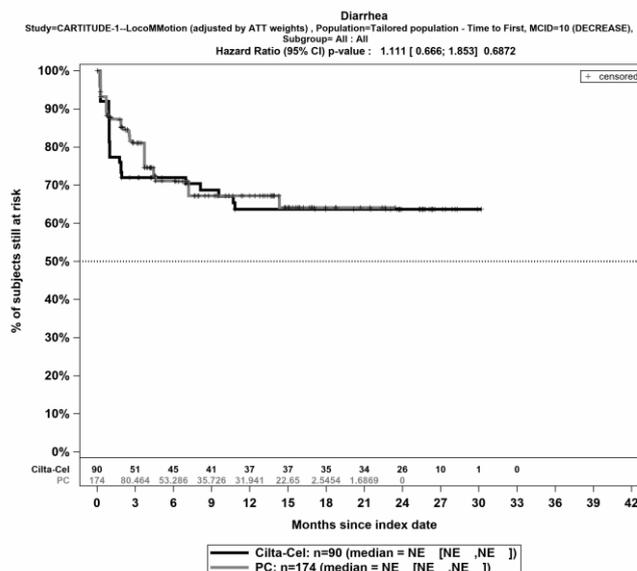
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Kurven für *Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



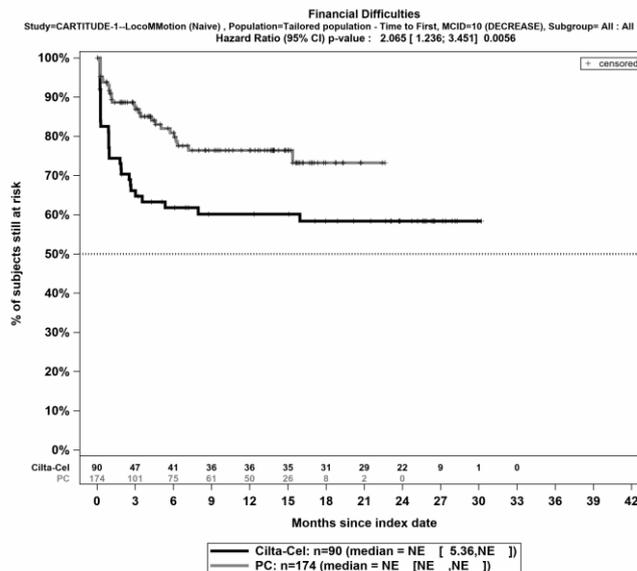
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



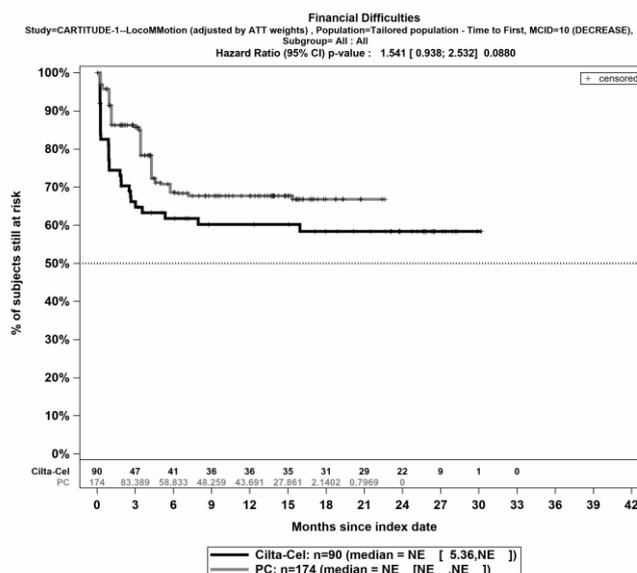
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Tabelle 4-71: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Bestätigte Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	38/90 (42,2%)	6,24 [1,87; NA]	61/174 (35,1%)	10,68 [7,66; 13,90]	1,35 [0,80; 2,28] p=0,2553	1,20 [0,88; 1,65] p=0,2474	7,20% [-5,30%; 19,60%] p=0,2584	1,19 [0,79; 1,79] p=0,3998
ATT ^c	38/90 (42,2%)	6,24 [1,87; NA]	46/174 (26,4%)	12,48 [6,93; NA]	2,04 [1,19; 3,49] p=0,0094	1,60 [1,13; 2,26] p=0,0079	16,00% [4,00%; 28,00%] p=0,0105	1,34 [0,87; 2,06] p=0,1863
Multivariable Regression ^d	38/90 (42,2%)	6,24 [1,87; NA]	61/174 (35,1%)	10,68 [7,66; 13,90]	1,44 [0,71; 2,90] p=0,3096	1,96 [0,64; 5,98] p=0,2343	7,00% [-9,00%; 23,00%] p=0,4173	1,05 [0,60; 1,86] p=0,8554
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	32/174 (18,4%)	NA [17,81; NA]	1,27 [0,68; 2,38] p=0,4590	1,21 [0,73; 1,99] p=0,4558	3,80% [-6,50%; 14,20%] p=0,4677	0,88 [0,50; 1,57] p=0,6696
ATT ^c	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	20/174 (11,5%)	NA [17,81; NA]	2,22 [1,12; 4,40] p=0,0217	1,95 [1,11; 3,44] p=0,0207	11,00% [1,00%; 21,00%] p=0,0302	1,25 [0,66; 2,36] p=0,4933

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	32/174 (18,4%)	NA [17,81; NA]	1,19 [0,53; 2,69] p=0,6683	1,95 [0,28; 13,31] p=0,4057	2,00% [-15,00%; 19,00%] p=0,8182	0,76 [0,35; 1,63] p=0,4789
Schmerz - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	62/174 (35,6%)	10,15 [5,78; NA]	0,62 [0,35; 1,09] p=0,0973	0,72 [0,48; 1,08] p=0,1079	-10,10% [-21,60%; 1,40%] p=0,0854	0,47 [0,28; 0,77] p=0,0029
ATT ^c	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	64/174 (36,8%)	8,48 [3,94; 8,48]	0,59 [0,34; 1,04] p=0,0677	0,69 [0,47; 1,04] p=0,0769	-11,00% [-23,00%; 0,00%] p=0,0564	0,37 [0,22; 0,60] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	62/174 (35,6%)	10,15 [5,78; NA]	0,49 [0,23; 1,04] p=0,0626	1,14 [0,35; 3,73] p=0,8263	-12,00% [-28,00%; 5,00%] p=0,1716	0,33 [0,17; 0,65] p=0,0012
Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	21/90 (23,3%)	NA [NA; NA]	41/174 (23,6%)	NA [14,36; NA]	0,99 [0,54; 1,80] p=0,9667	0,99 [0,63; 1,57] p=0,9667	-0,20% [-11,00%; 10,50%] p=0,9666	0,71 [0,41; 1,23] p=0,2187

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
ATT ^c	21/90 (23,3%)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,91; 3,29] p=0,0943	1,56 [0,93; 2,61] p=0,0911	8,00% [-2,00%; 19,00%] p=0,1084	0,96 [0,53; 1,74] p=0,8994
Multivariable Regression ^d	21/90 (23,3%)	NA [NA; NA]	41/174 (23,6%)	NA [14,36; NA]	0,97 [0,44; 2,17] p=0,9479	1,68 [0,45; 6,32] p=0,4172	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,62 [0,29; 1,29] p=0,1997
Insomnie - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	18/90 (20,0%)	NA [NA; NA]	33/174 (19,0%)	NA [17,05; NA]	1,07 [0,56; 2,03] p=0,8404	1,05 [0,63; 1,76] p=0,8398	1,00% [-9,10%; 11,10%] p=0,8411	0,77 [0,42; 1,39] p=0,3794
ATT ^c	18/90 (20,0%)	NA [NA; NA]	32/174 (18,4%)	NA [17,05; NA]	1,12 [0,59; 2,13] p=0,7295	1,10 [0,65; 1,84] p=0,7287	2,00% [-8,00%; 12,00%] p=0,7322	0,72 [0,40; 1,30] p=0,2697
Multivariable Regression ^d	18/90 (20,0%)	NA [NA; NA]	33/174 (19,0%)	NA [17,05; NA]	1,02 [0,42; 2,44] p=0,9663	NA [NA; NA] NA ^e	-1,00% [-17,00%; 16,00%] p=0,9541	0,66 [0,28; 1,57] p=0,3511
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^b	24/90 (26,7%)	NA [NA; NA]	32/174 (18,4%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,88; 2,95] p=0,1197	1,45 [0,91; 2,31] p=0,1166	8,30% [-2,50%; 19,10%] p=0,1331	1,24 [0,72; 2,13] p=0,4351
ATT ^c	24/90 (26,7%)	NA [NA; NA]	29/174 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,98; 3,34] p=0,0585	1,59 [0,99; 2,56] p=0,0556	10,00% [-1,00%; 21,00%] p=0,0688	1,15 [0,66; 1,98] p=0,6279
Multivariable Regression ^d	24/90 (26,7%)	NA [NA; NA]	32/174 (18,4%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,67; 3,54] p=0,3071	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,90 [0,41; 1,97] p=0,7841
Obstipation - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	12/90 (13,3%)	NA [NA; NA]	31/174 (17,8%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,34; 1,46] p=0,3507	0,75 [0,40; 1,39] p=0,3563	-4,50% [-13,50%; 4,60%] p=0,3309	0,58 [0,30; 1,13] p=0,1103
ATT ^c	12/90 (13,3%)	NA [NA; NA]	29/174 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,36; 1,56] p=0,4473	0,79 [0,42; 1,47] p=0,4509	-4,00% [-13,00%; 5,00%] p=0,4315	0,51 [0,26; 0,99] p=0,0480
Multivariable Regression ^d	12/90 (13,3%)	NA [NA; NA]	31/174 (17,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,19; 1,29] p=0,1507	0,97 [0,22; 4,29] p=0,9684	-7,00% [-23,00%; 10,00%] p=0,4160	0,41 [0,17; 1,01] p=0,0522

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	16/90 (17,8%)	NA [NA; NA]	30/174 (17,2%)	NA [18,37; NA]	1,04 [0,53; 2,02] p=0,9134	1,03 [0,59; 1,79] p=0,9132	0,50% [-9,20%; 10,20%] p=0,9136	0,71 [0,38; 1,34] p=0,2953
ATT ^c	16/90 (17,8%)	NA [NA; NA]	16/174 (9,2%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,01; 4,51] p=0,0456	1,94 [1,02; 3,69] p=0,0444	9,00% [0,00%; 18,00%] p=0,0606	1,21 [0,60; 2,46] p=0,5927
Multivariable Regression ^d	16/90 (17,8%)	NA [NA; NA]	30/174 (17,2%)	NA [18,37; NA]	1,25 [0,51; 3,07] p=0,6309	NA [NA; NA] NA ^e	2,00% [-15,00%; 20,00%] p=0,7997	0,77 [0,32; 1,83] p=0,5485
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,57; 2,28] p=0,7144	1,11 [0,62; 2,00] p=0,7132	1,70% [-7,60%; 11,10%] p=0,7177	0,78 [0,40; 1,50] p=0,4532
ATT ^c	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,15; 5,63] p=0,0217	2,28 [1,13; 4,61] p=0,0213	9,00% [1,00%; 18,00%] p=0,0331	1,37 [0,63; 2,98] p=0,4211

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,49; 3,13] p=0,6433	NA [NA; NA] NA ^e	2,00% [-16,00%; 21,00%] p=0,8020	0,86 [0,34; 2,15] p=0,7438

a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen

c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores

d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen

e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.

Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Fatigue - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 38 Ereignisse (42,2%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (35,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,24 Monate im Behandlungsarm und 10,68 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,79; 1,79]; p=0,3998).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 38 Ereignisse (42,2%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (26,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,04 [1,19; 3,49]; p=0,0094), das Relative Risiko (RR=1,60 [1,13; 2,26]; p=0,0079) und die Risikodifferenz (RD=16.00% [4.00%; 28.00%]; p=0,0105) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,24 Monate im Behandlungsarm und 12,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,34 [0,87; 2,06]; p=0,1863).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 38 Ereignisse (42,2%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (35,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,24 Monate im Behandlungsarm und 10,68 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,60; 1,86]; p=0,8554).

Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 20 Ereignisse (22,2%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (18,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,50; 1,57]; p=0,6696).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 20 Ereignisse (22,2%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (11,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,22 [1,12; 4,40]; p=0,0217), das Relative Risiko (RR=1,95 [1,11; 3,44]; p=0,0207) und die Risikodifferenz (RD=11.00% [1.00%; 21.00%]; p=0,0302) 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 [0,66; 2,36]; p=0,4933).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 20 Ereignisse (22,2%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (18,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,35; 1,63]; p=0,4789).

Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 62 Ereignisse (35,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 10,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,47 [0,28; 0,77]; p=0,0029).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (36,8%). 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 im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 8,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,37 [0,22; 0,60]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 62 Ereignisse (35,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 10,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,33 [0,17; 0,65]; p=0,0012).

Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 21 Ereignisse (23,3%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (23,6%). 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=0,71 [0,41; 1,23]; p=0,2187).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 21 Ereignisse (23,3%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (14,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,53; 1,74]; p=0,8994).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 21 Ereignisse (23,3%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (23,6%). 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=0,62 [0,29; 1,29]; p=0,1997).

Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 18 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (19,0%). 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=0,77 [0,42; 1,39]; p=0,3794).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 18 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (18,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,40; 1,30]; p=0,2697).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 18 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (19,0%). 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

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

Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,28; 1,57]; p=0,3511).

Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 24 Ereignisse (26,7%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (18,4%). 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=1,24 [0,72; 2,13]; p=0,4351).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 24 Ereignisse (26,7%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (16,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,66; 1,98]; p=0,6279).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 24 Ereignisse (26,7%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (18,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,41; 1,97]; p=0,7841).

Obstipation - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 12 Ereignisse (13,3%) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (17,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,58 [0,30; 1,13]; p=0,1103).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 12 Ereignisse (13,3%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (16,7%). 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=0,51 [0,26; 0,99]; p=0,0480).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 12 Ereignisse (13,3%) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (17,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,17; 1,01]; p=0,0522).

Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 16 Ereignisse (17,8%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (17,2%). 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=0,71 [0,38; 1,34]; p=0,2953).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 16 Ereignisse (17,8%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (9,2%). Für das Odds Ratio (OR=2,14 [1,01; 4,51]; p=0,0456) und das Relative Risiko (RR=1,94 [1,02; 3,69]; p=0,0444) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,60; 2,46]; p=0,5927).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 16 Ereignisse (17,8%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (17,2%). 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=0,77 [0,32; 1,83]; p=0,5485).

Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

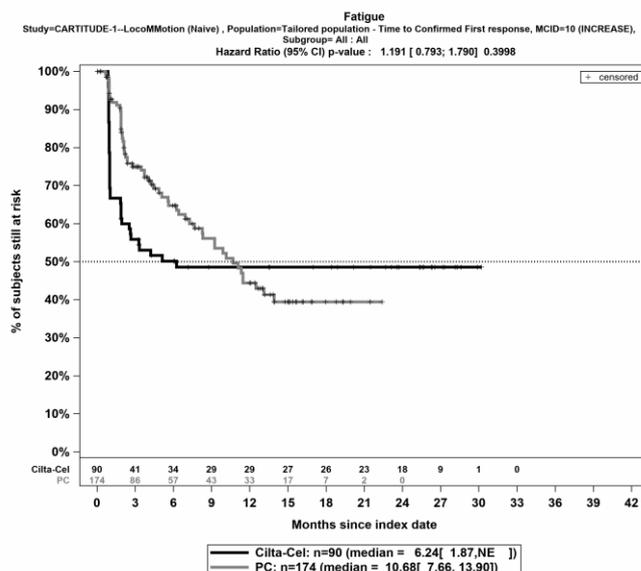
Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 15 Ereignisse (16,7%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (14,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede

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

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=0,78 [0,40; 1,50]; p=0,4532).

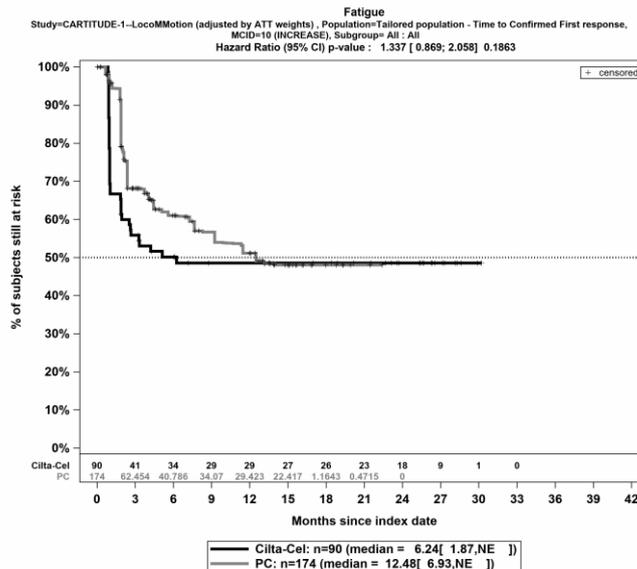
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 15 Ereignisse (16,7%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (7,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,54 [1,15; 5,63]; p=0,0217), das Relative Risiko (RR=2,28 [1,13; 4,61]; p=0,0213) und die Risikodifferenz (RD=9.00% [1.00%; 18.00%]; p=0,0331) 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=1,37 [0,63; 2,98]; p=0,4211).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 15 Ereignisse (16,7%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (14,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,34; 2,15]; p=0,7438).



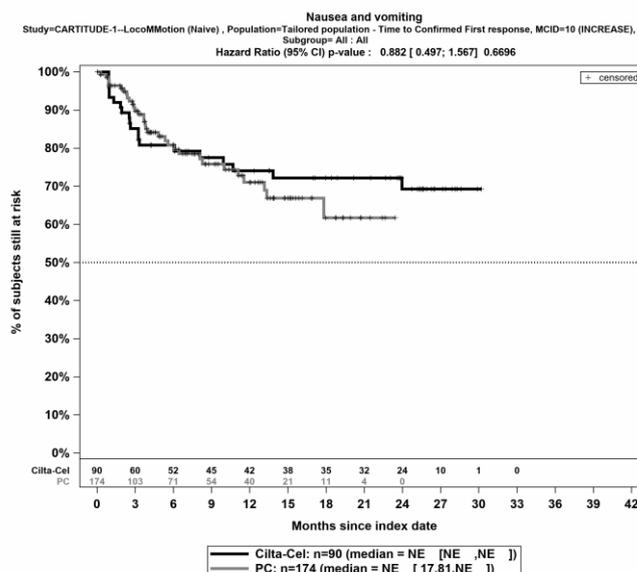
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



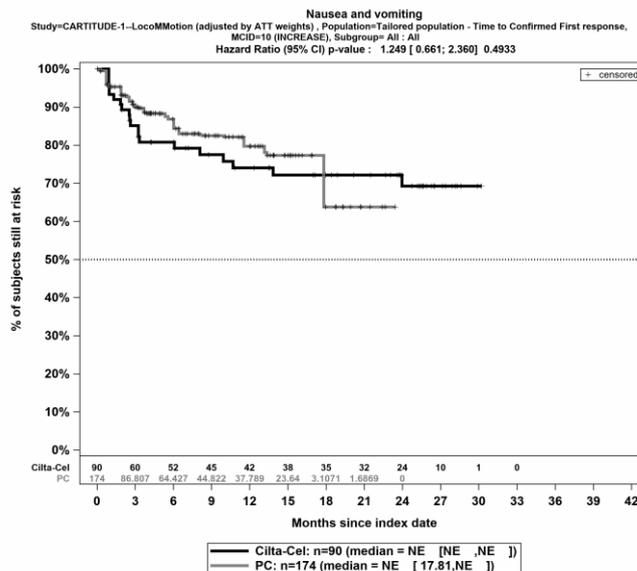
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



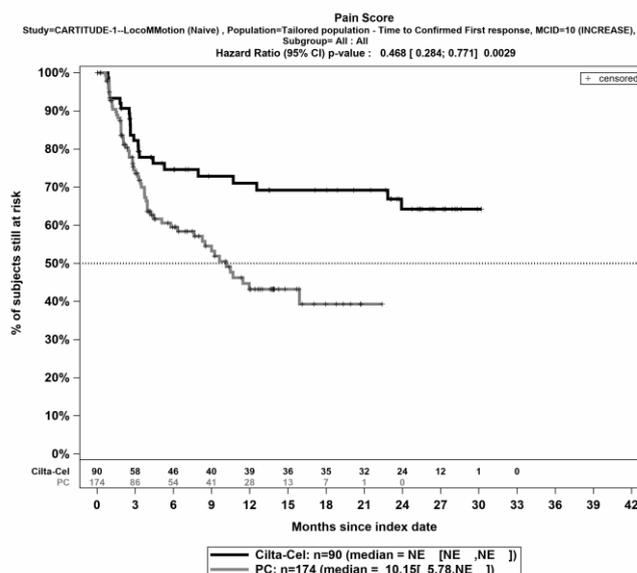
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Kurven für *Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



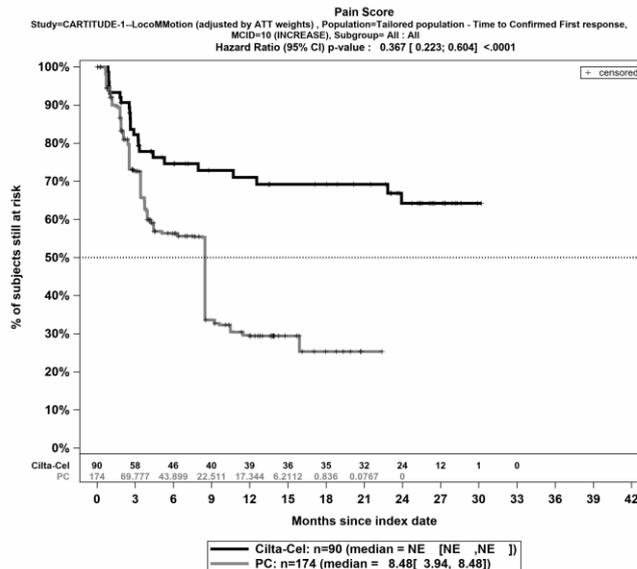
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Kurven für *Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



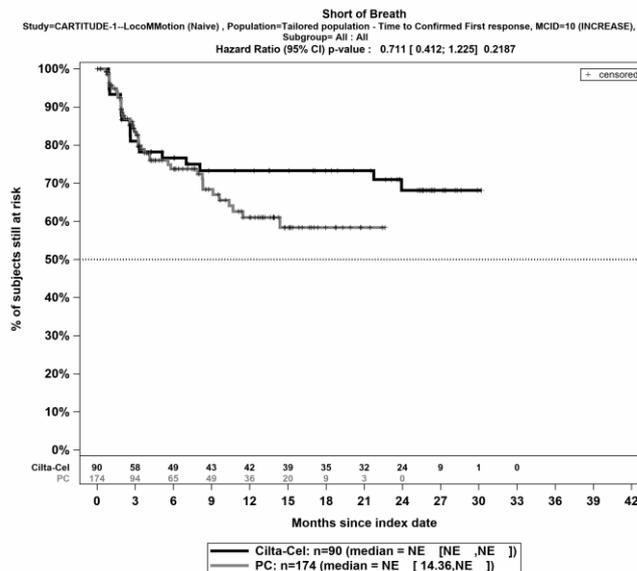
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Kurven für *Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



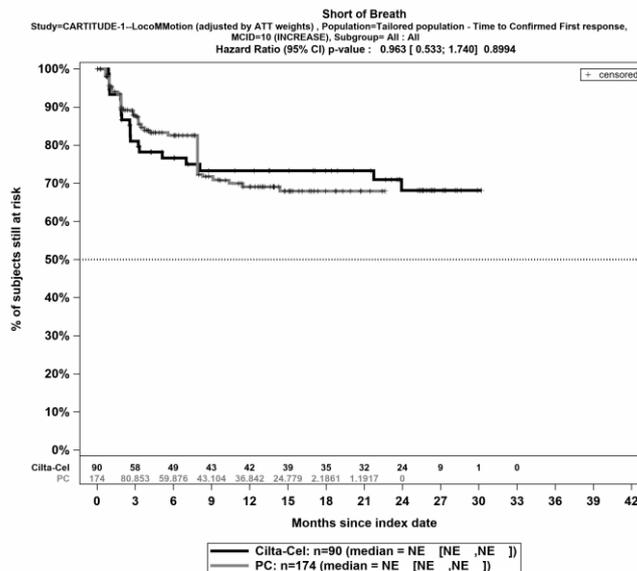
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Kurven für Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



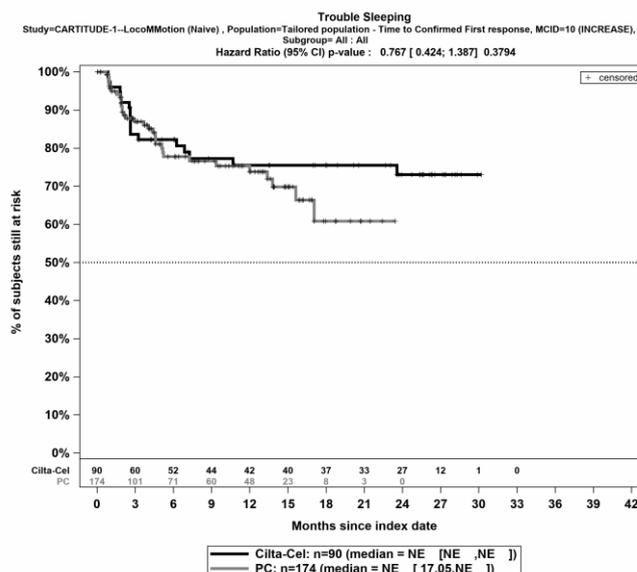
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Kurven für Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



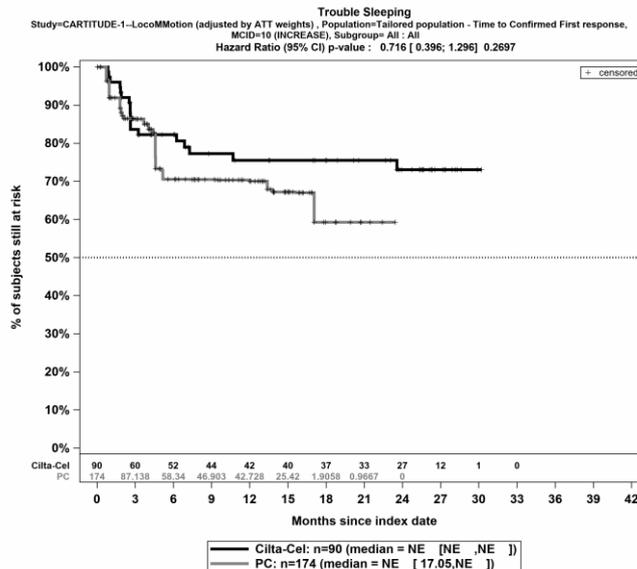
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Kurven für *Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



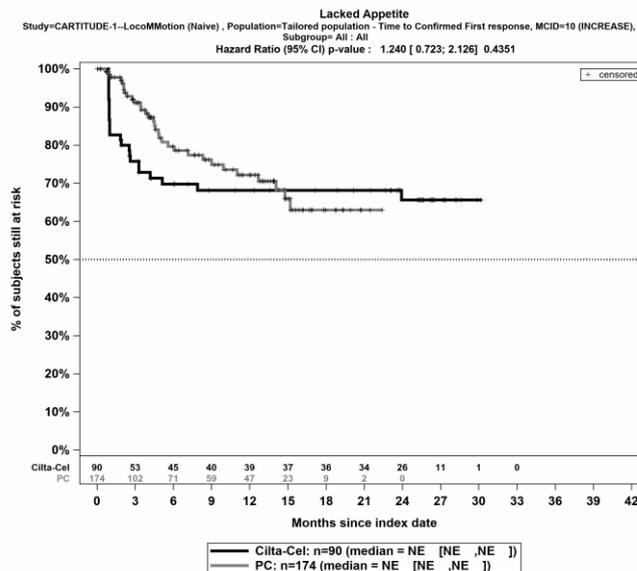
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



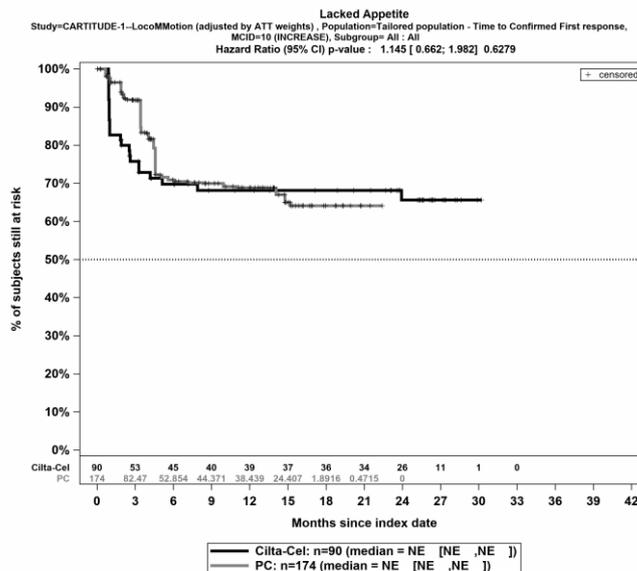
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Kurven für Insomnie - *Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



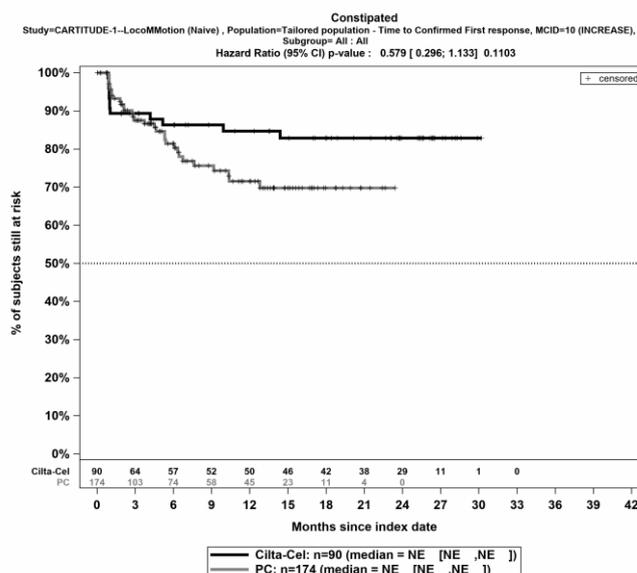
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Kurven für *Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



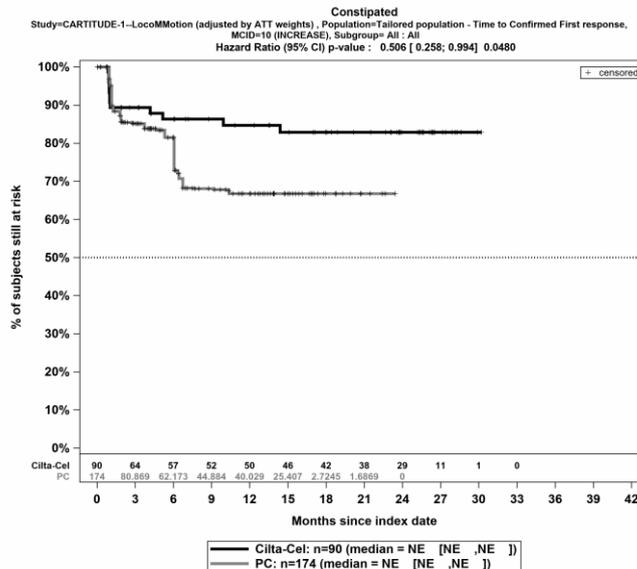
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Kurven für *Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



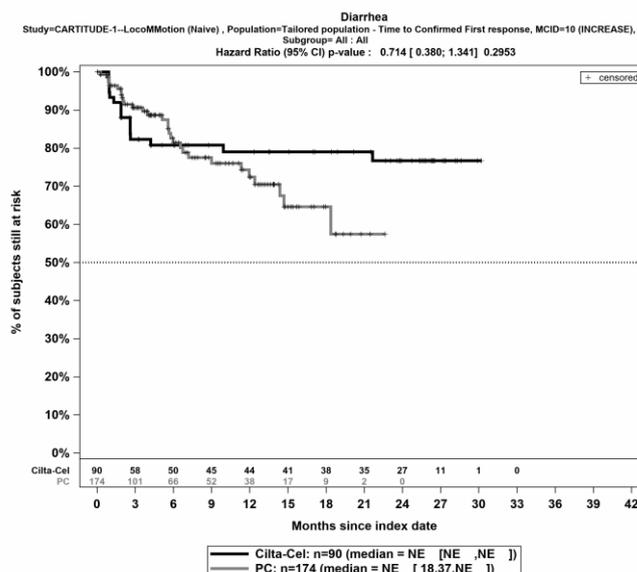
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Kurven für *Obstipation - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



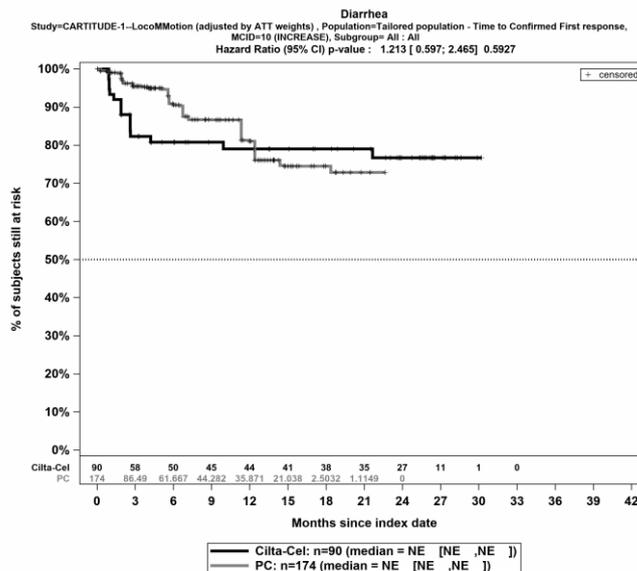
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Kurven für *Obstipation - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



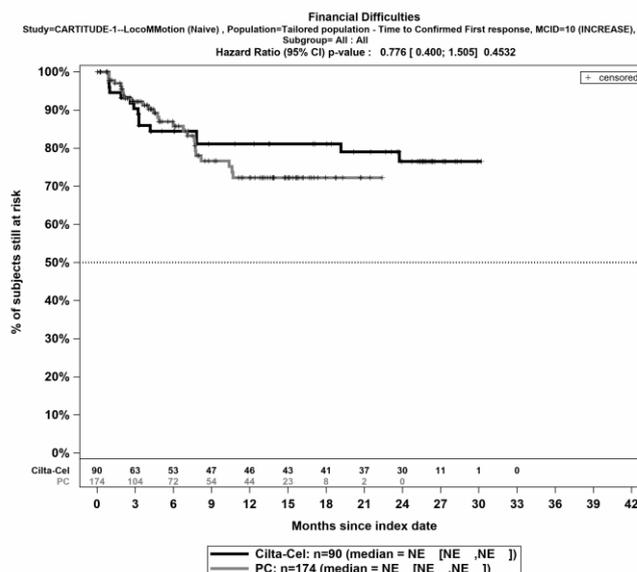
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



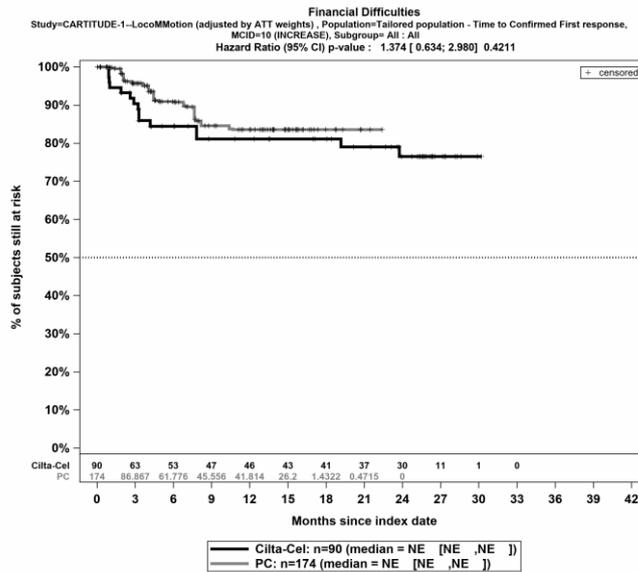
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Tabelle 4-72: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Bestätigte Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	46/90 (51,1%)	8,67 [4,24; 16,16]	61/174 (35,1%)	8,08 [6,47; NA]	1,94 [1,15; 3,25] p=0,0119	1,46 [1,09; 1,94] p=0,0097	16,10% [3,50%; 28,60%] p=0,0120	1,13 [0,76; 1,67] p=0,5400
ATT ^c	46/90 (51,1%)	8,67 [4,24; 16,16]	29/174 (16,7%)	NA [NA; NA]	5,28 [2,97; 9,38] p<0,0001	3,09 [2,09; 4,57] p<0,0001	35,00% [23,00%; 46,00%] p<0,0001	2,28 [1,42; 3,66] p=0,0007
Multivariable Regression ^d	46/90 (51,1%)	8,67 [4,24; 16,16]	61/174 (35,1%)	8,08 [6,47; NA]	3,39 [1,63; 7,03] p=0,0011	2,50 [0,76; 8,17] p=0,1280	24,00% [6,00%; 41,00%] p=0,0083	1,93 [1,10; 3,38] p=0,0219
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	17/90 (18,9%)	NA [NA; NA]	23/174 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,77; 3,04] p=0,2241	1,43 [0,81; 2,53] p=0,2220	5,70% [-3,90%; 15,20%] p=0,2433	1,17 [0,62; 2,19] p=0,6337
ATT ^c	17/90 (18,9%)	NA [NA; NA]	12/174 (6,9%)	NA [NA; NA]	3,08 [1,41; 6,76] p=0,0050	2,69 [1,35; 5,36] p=0,0049	12,00% [3,00%; 21,00%] p=0,0093	1,83 [0,87; 3,82] p=0,1095

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	17/90 (18,9%)	NA [NA; NA]	23/174 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,32 [0,87; 6,16] p=0,0912	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,85 [0,74; 4,65] p=0,1882
Schmerz - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	41/90 (45,6%)	8,15 [3,25; NA]	48/174 (27,6%)	NA [8,54; NA]	2,20 [1,29; 3,74] p=0,0035	1,65 [1,19; 2,30] p=0,0029	18,00% [5,70%; 30,20%] p=0,0040	1,55 [1,02; 2,36] p=0,0405
ATT ^c	41/90 (45,6%)	8,15 [3,25; NA]	25/174 (14,4%)	NA [NA; NA]	4,87 [2,70; 8,79] p<0,0001	3,11 [2,04; 4,75] p<0,0001	31,00% [19,00%; 42,00%] p<0,0001	2,53 [1,54; 4,17] p=0,0002
Multivariable Regression ^d	41/90 (45,6%)	8,15 [3,25; NA]	48/174 (27,6%)	NA [8,54; NA]	3,76 [1,77; 7,99] p=0,0006	3,04 [0,80; 11,60] p=0,1015	23,00% [6,00%; 40,00%] p=0,0087	2,74 [1,49; 5,02] p=0,0011
Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	26/90 (28,9%)	NA [15,24; NA]	32/174 (18,4%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,99; 3,27] p=0,0513	1,57 [1,00; 2,46] p=0,0495	10,50% [-0,50%; 21,50%] p=0,0612	1,24 [0,73; 2,10] p=0,4198

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
ATT ^c	26/90 (28,9%)	NA [15,24; NA]	21/174 (12,1%)	NA [NA; NA]	2,92 [1,53; 5,55] p=0,0011	2,36 [1,42; 3,95] p=0,0010	17,00% [6,00%; 27,00%] p=0,0020	1,52 [0,85; 2,73] p=0,1545
Multivariable Regression ^d	26/90 (28,9%)	NA [15,24; NA]	32/174 (18,4%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,20; 6,67] p=0,0171	3,48 [0,33; 36,72] p=0,2284	NA% [NA%; NA%] NA ^e	2,15 [1,05; 4,40] p=0,0371
Insomnie - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	27/90 (30,0%)	NA [13,70; NA]	44/174 (25,3%)	NA [15,05; NA]	1,27 [0,72; 2,23] p=0,4139	1,19 [0,79; 1,78] p=0,4094	4,70% [-6,70%; 16,20%] p=0,4203	0,80 [0,49; 1,31] p=0,3780
ATT ^c	27/90 (30,0%)	NA [13,70; NA]	40/174 (23,0%)	16,85 [16,85; 16,85]	1,45 [0,82; 2,57] p=0,2041	1,31 [0,87; 2,00] p=0,1987	7,00% [-4,00%; 18,00%] p=0,2142	0,65 [0,39; 1,08] p=0,0986
Multivariable Regression ^d	27/90 (30,0%)	NA [13,70; NA]	44/174 (25,3%)	NA [15,05; NA]	1,32 [0,62; 2,80] p=0,4695	2,26 [0,65; 7,83] p=0,1944	2,00% [-15,00%; 19,00%] p=0,8014	0,77 [0,39; 1,50] p=0,4395
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^b	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	32/174 (18,4%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,63; 2,24] p=0,5963	1,15 [0,69; 1,91] p=0,5941	2,70% [-7,50%; 12,90%] p=0,6015	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7376
ATT ^c	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	2,93 [1,40; 6,14] p=0,0043	2,53 [1,34; 4,76] p=0,0042	13,00% [3,00%; 22,00%] p=0,0077	1,71 [0,86; 3,39] p=0,1260
Multivariable Regression ^d	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	32/174 (18,4%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,70; 4,12] p=0,2436	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,23 [0,56; 2,67] p=0,6104
Obstipation - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	18/90 (20,0%)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,76; 2,91] p=0,2410	1,39 [0,80; 2,41] p=0,2384	5,60% [-4,10%; 15,40%] p=0,2585	1,09 [0,59; 2,02] p=0,7788
ATT ^c	18/90 (20,0%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,27; 5,59] p=0,0094	2,33 [1,23; 4,41] p=0,0092	11,00% [2,00%; 21,00%] p=0,0155	1,53 [0,76; 3,08] p=0,2303
Multivariable Regression ^d	18/90 (20,0%)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,73; 4,63] p=0,1949	NA [NA; NA] NA ^e	7,00% [-12,00%; 25,00%] p=0,4704	1,29 [0,55; 3,04] p=0,5635

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,82; 3,09] p=0,1642	1,47 [0,86; 2,52] p=0,1621	6,70% [-3,20%; 16,70%] p=0,1824	1,25 [0,69; 2,27] p=0,4676
ATT ^c	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	2,93 [1,40; 6,13] p=0,0043	2,52 [1,34; 4,75] p=0,0042	13,00% [3,00%; 22,00%] p=0,0078	1,71 [0,86; 3,39] p=0,1258
Multivariable Regression ^d	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4%)	NA [NA; NA]	2,38 [0,95; 5,96] p=0,0634	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,99 [0,82; 4,81] p=0,1261
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	25/90 (27,8%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	4,08 [2,02; 8,23] p<0,0001	3,22 [1,79; 5,80] p<0,0001	19,20% [9,00%; 29,30%] p=0,0002	2,80 [1,47; 5,34] p=0,0018
ATT ^c	25/90 (27,8%)	NA [NA; NA]	12/174 (6,9%)	NA [NA; NA]	5,39 [2,54; 11,45] p<0,0001	4,17 [2,18; 7,97] p<0,0001	21,00% [11,00%; 31,00%] p<0,0001	3,03 [1,50; 6,11] p=0,0020

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	25/90 (27,8%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	5,91 [2,09; 16,68] p=0,0008	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	3,77 [1,47; 9,66] p=0,0057
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 46 Ereignisse (51,1%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (35,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,94 [1,15; 3,25]; p=0,0119), das Relative Risiko (RR=1,46 [1,09; 1,94]; p=0,0097) und die Risikodifferenz (RD=16,10% [3,50%; 28,60%]; p=0,0120) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,67 Monate im Behandlungsarm und 8,08 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,76; 1,67]; p=0,5400).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 46 Ereignisse (51,1%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (16,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,28 [2,97; 9,38]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=3,09 [2,09; 4,57]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=35,00% [23,00%; 46,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,67 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,28 [1,42; 3,66]; p=0,0007).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 46 Ereignisse (51,1%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (35,1%). Für das Odds Ratio (OR=3,39 [1,63; 7,03]; p=0,0011) und die Risikodifferenz (RD=24,00% [6,00%; 41,00%]; p=0,0083) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,67 Monate im Behandlungsarm und 8,08 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,93 [1,10; 3,38]; p=0,0219).

Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 17 Ereignisse (18,9%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (13,2%). 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=1,17 [0,62; 2,19]; p=0,6337).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 17 Ereignisse (18,9%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,08 [1,41; 6,76]; p=0,0050), das Relative Risiko (RR=2,69 [1,35; 5,36]; p=0,0049)

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

und die Risikodifferenz (RD=12.00% [3.00%; 21.00%]; p=0,0093) 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=1,83 [0,87; 3,82]; p=0,1095).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 17 Ereignisse (18,9%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (13,2%). 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=1,85 [0,74; 4,65]; p=0,1882).

Schmerz - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 41 Ereignisse (45,6%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (27,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,20 [1,29; 3,74]; p=0,0035), das Relative Risiko (RR=1,65 [1,19; 2,30]; p=0,0029) und die Risikodifferenz (RD=18,00% [5,70%; 30,20%]; p=0,0040) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,15 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,55 [1,02; 2,36]; p=0,0405).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 41 Ereignisse (45,6%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (14,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,87 [2,70; 8,79]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=3,11 [2,04; 4,75]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=31.00% [19.00%; 42.00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,15 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,53 [1,54; 4,17]; p=0,0002).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 41 Ereignisse (45,6%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (27,6%). Für das Odds Ratio (OR=3,76 [1,77; 7,99]; p=0,0006) und die Risikodifferenz (RD=23.00% [6.00%; 40.00%]; p=0,0087) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,15 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,74 [1,49; 5,02]; p=0,0011).

Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 26 Ereignisse (28,9%) und im

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

Kontrollarm 32 Ereignisse (18,4%). Für das Relative Risiko ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,57 [1,00; 2,46]; p=0,0495). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,73; 2,10]; p=0,4198).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 26 Ereignisse (28,9%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (12,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,92 [1,53; 5,55]; p=0,0011), das Relative Risiko (RR=2,36 [1,42; 3,95]; p=0,0010) und die Risikodifferenz (RD=17.00% [6.00%; 27.00%]; p=0,0020) 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=1,52 [0,85; 2,73]; p=0,1545).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 26 Ereignisse (28,9%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (18,4%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,83 [1,20; 6,67]; p=0,0171). 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=2,15 [1,05; 4,40]; p=0,0371).

Insomnie - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 27 Ereignisse (30,0%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (25,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,49; 1,31]; p=0,3780).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 27 Ereignisse (30,0%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (23,0%). 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 im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 16,85 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,39; 1,08]; p=0,0986).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 27 Ereignisse (30,0%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (25,3%). Für das

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

Odds Ratio, das Relative 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=0,77 [0,39; 1,50]; p=0,4395).

Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 19 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (18,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,51; 1,61]; p=0,7376).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 19 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,93 [1,40; 6,14]; p=0,0043), das Relative Risiko (RR=2,53 [1,34; 4,76]; p=0,0042) und die Risikodifferenz (RD=13,00% [3,00%; 22,00%]; p=0,0077) 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=1,71 [0,86; 3,39]; p=0,1260).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 19 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (18,4%). 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=1,23 [0,56; 2,67]; p=0,6104).

Obstipation - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 18 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (14,4%). 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=1,09 [0,59; 2,02]; p=0,7788).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 18 Ereignisse (20,0%) und im

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

Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,67 [1,27; 5,59]; p=0,0094), das Relative Risiko (RR=2,33 [1,23; 4,41]; p=0,0092) und die Risikodifferenz (RD=11.00% [2.00%; 21.00%]; p=0,0155) 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=1,53 [0,76; 3,08]; p=0,2303).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 18 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (14,4%). 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=1,29 [0,55; 3,04]; p=0,5635).

Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 19 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (14,4%). 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=1,25 [0,69; 2,27]; p=0,4676).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 19 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,93 [1,40; 6,13]; p=0,0043), das Relative Risiko (RR=2,52 [1,34; 4,75]; p=0,0042) und die Risikodifferenz (RD=13.00% [3.00%; 22.00%]; p=0,0078) 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=1,71 [0,86; 3,39]; p=0,1258).

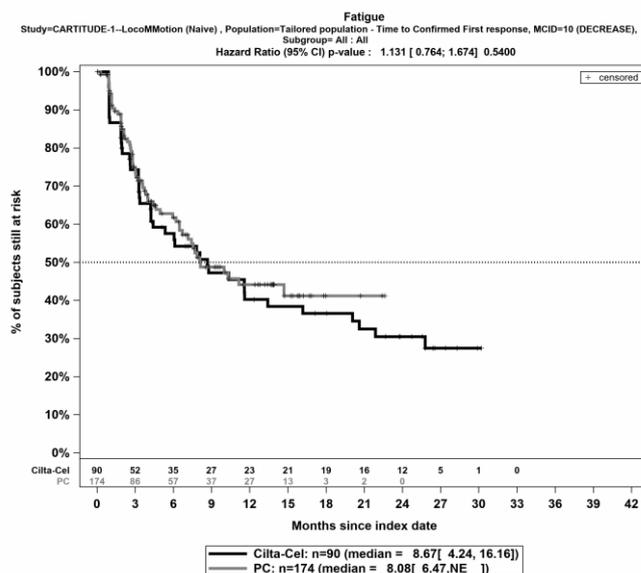
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 19 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (14,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz 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=1,99 [0,82; 4,81]; p=0,1261).

Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 25 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,08 [2,02; 8,23]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=3,22 [1,79; 5,80]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=19,20% [9,00%; 29,30%]; $p = 0,0002$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,80 [1,47; 5,34]; $p = 0,0018$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 25 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,39 [2,54; 11,45]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=4,17 [2,18; 7,97]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=21,00% [11,00%; 31,00%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=3,03 [1,50; 6,11]; $p = 0,0020$).

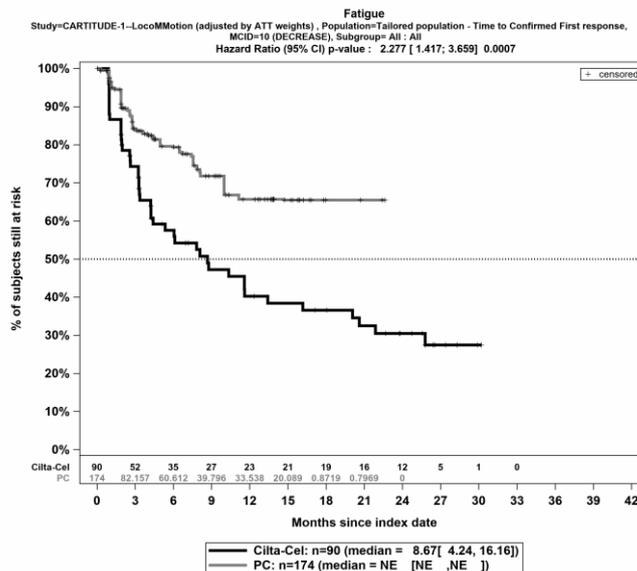
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 25 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,91 [2,09; 16,68]; $p = 0,0008$). 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=3,77 [1,47; 9,66]; $p = 0,0057$).



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

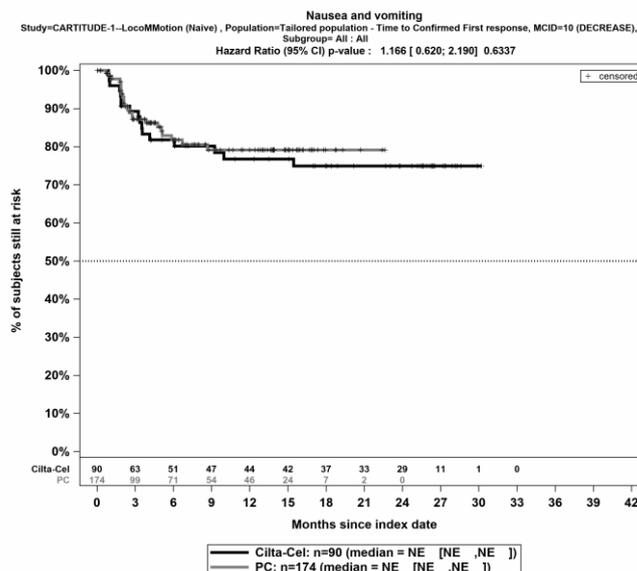
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



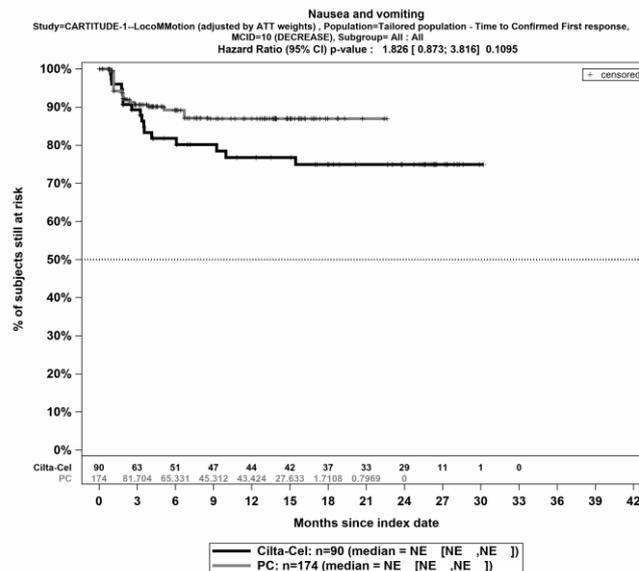
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



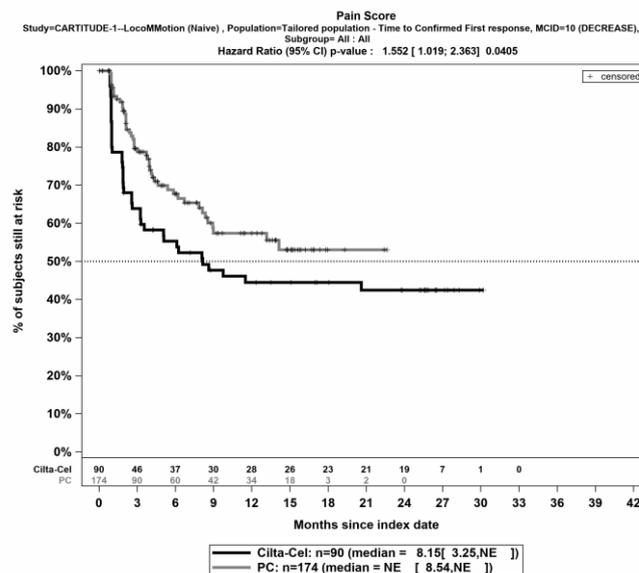
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier Kurven für *Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



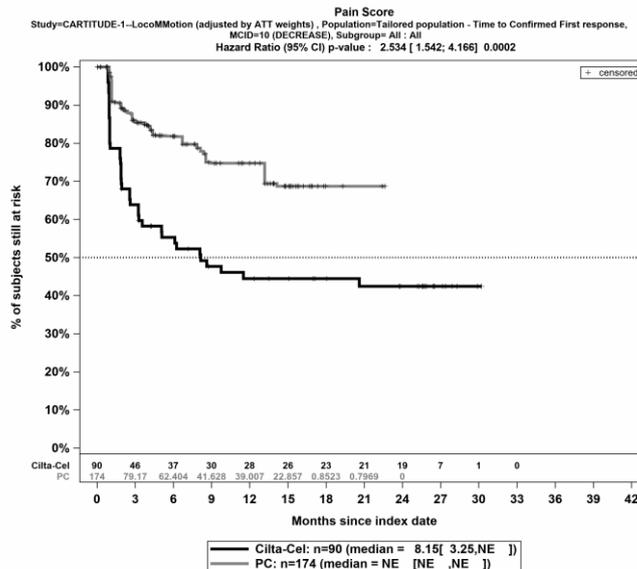
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier Kurven für Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



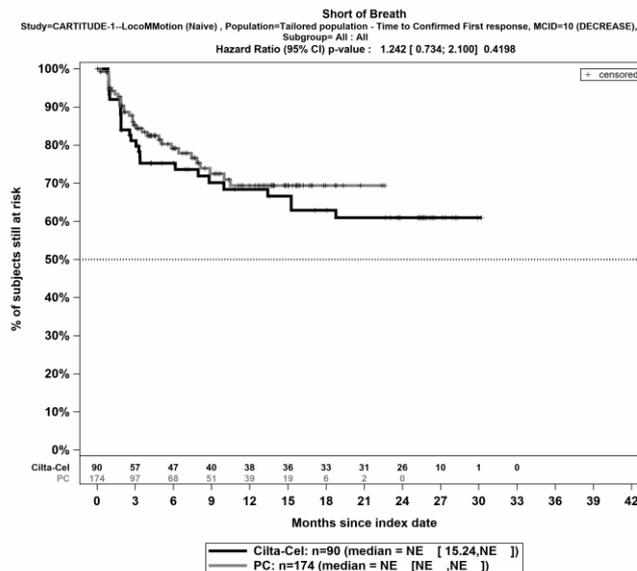
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Kurven für Schmerz - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



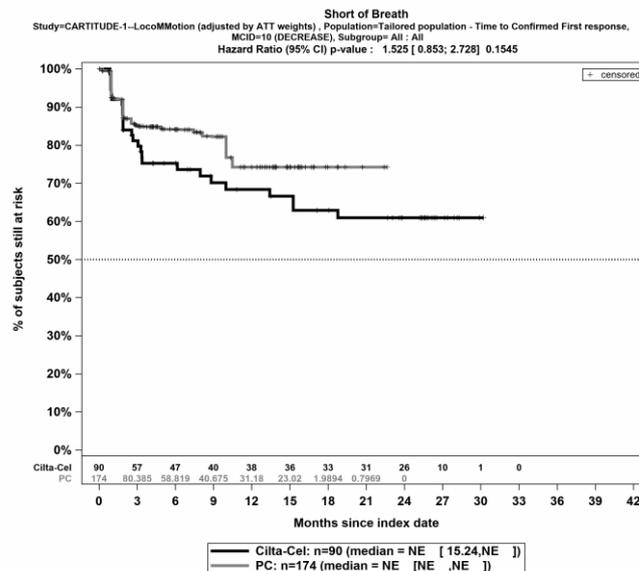
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Kurven für Schmerz - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



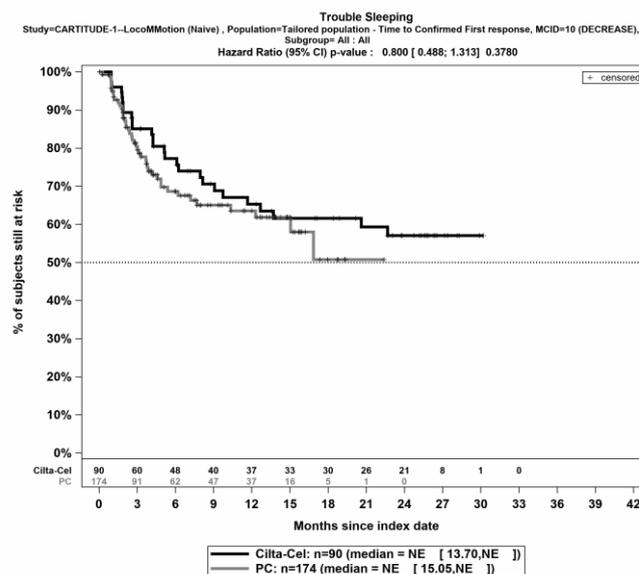
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Kurven für Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



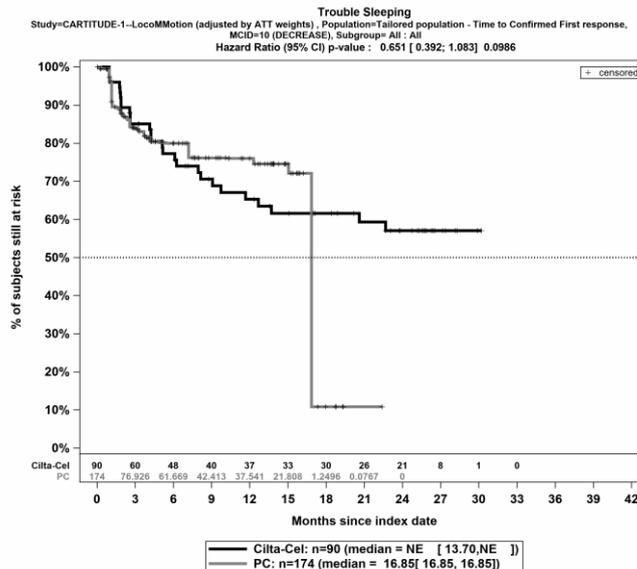
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Kurven für *Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



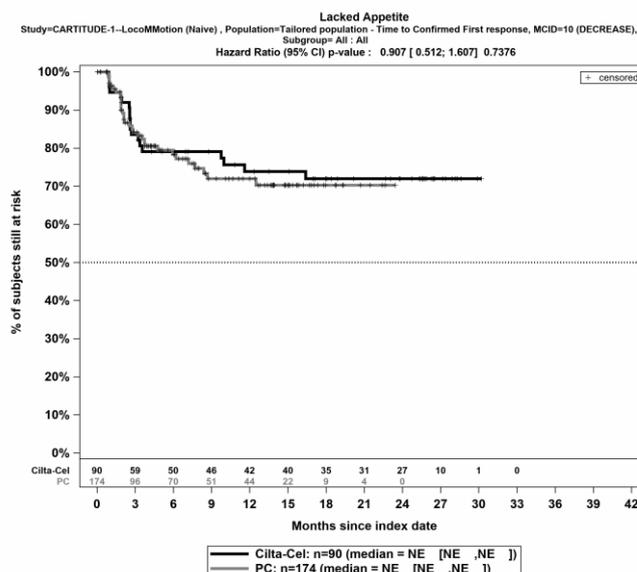
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



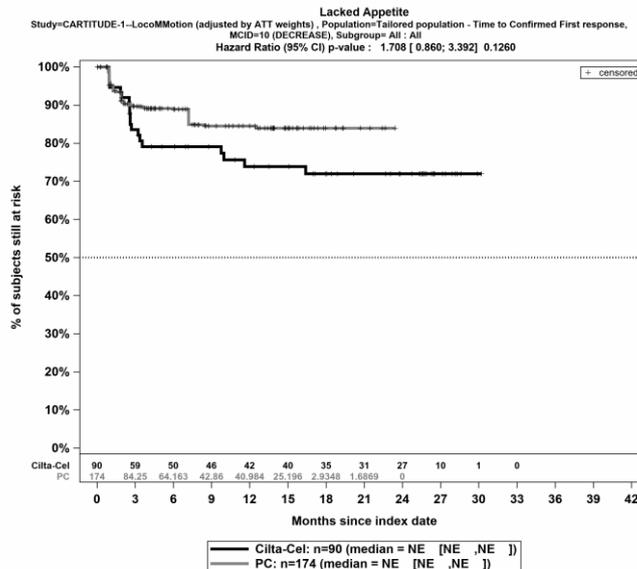
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



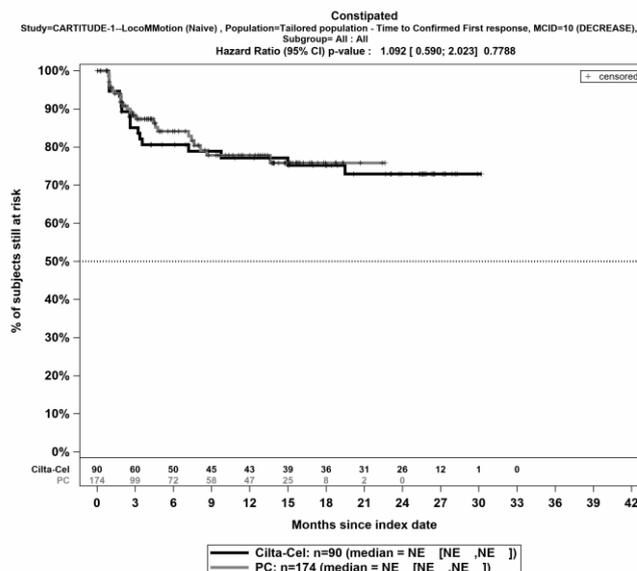
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier Kurven für *Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



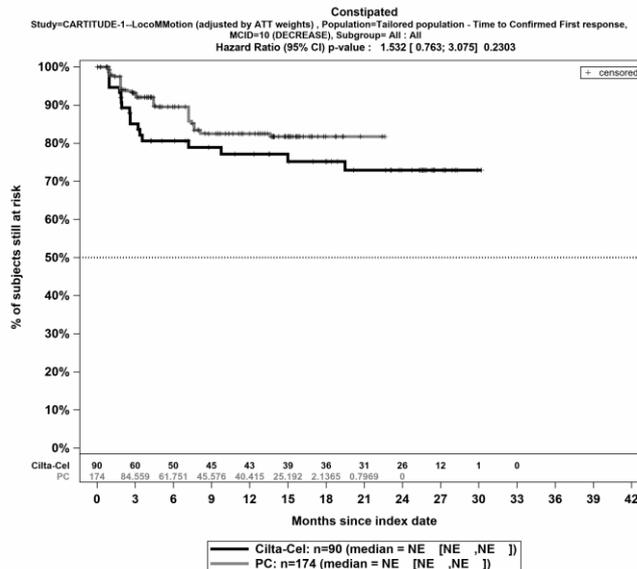
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier Kurven für *Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



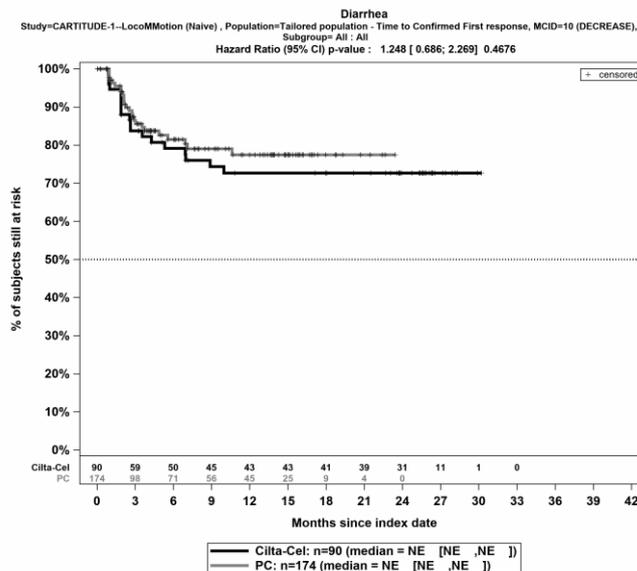
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier Kurven für *Obstipation - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



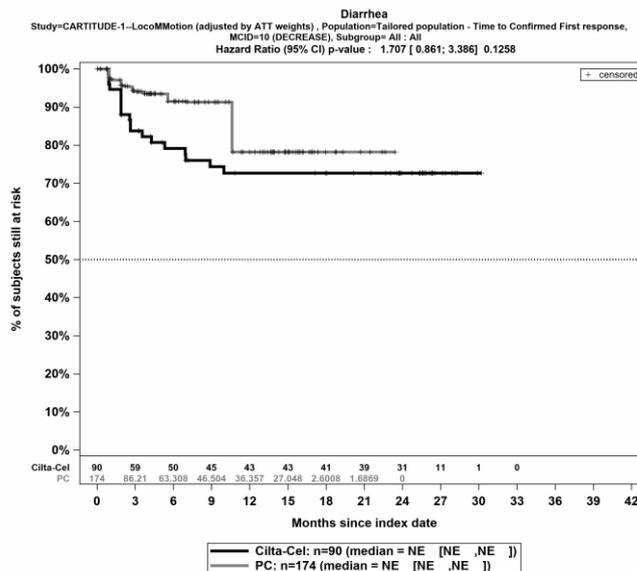
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier Kurven für *Obstipation - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



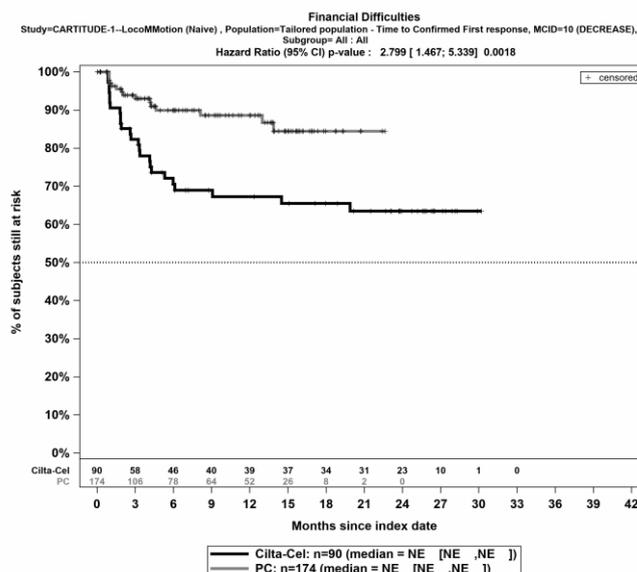
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



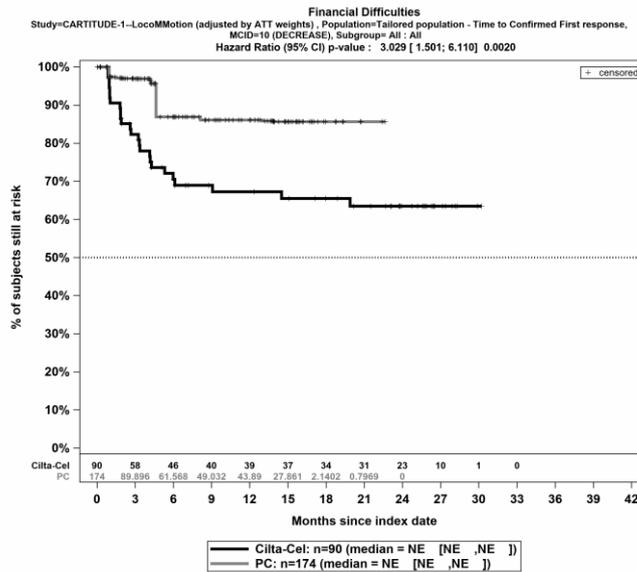
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Tabelle 4-73: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Dauerhafte Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	11/90 (12,2%)	NA [NA; NA]	40/174 (23,0%)	NA [18,53; NA]	0,47 [0,23; 0,96] p=0,0361	0,53 [0,29; 0,98] p=0,0447	-10,80% [-20,00%; -1,60%] p=0,0220	0,26 [0,13; 0,54] p=0,0003
ATT ^c	11/90 (12,2%)	NA [NA; NA]	31/174 (17,8%)	NA [18,53; NA]	0,66 [0,31; 1,38] p=0,2634	0,70 [0,37; 1,32] p=0,2694	-5,00% [-14,00%; 4,00%] p=0,2375	0,28 [0,13; 0,62] p=0,0016
Multivariable Regression ^d	11/90 (12,2%)	NA [NA; NA]	40/174 (23,0%)	NA [18,53; NA]	0,41 [0,16; 1,06] p=0,0649	NA [NA; NA] NA ^e	-10,00% [-27,00%; 7,00%] p=0,2642	0,16 [0,06; 0,44] p=0,0004
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	18/174 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,04; 0,87] p=0,0183	0,21 [0,05; 0,91] p=0,0361	-8,10% [-13,60%; -2,70%] p=0,0035	0,07 [0,01; 0,42] p=0,0032

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	12/174 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,07; 1,39] p=0,1253	0,32 [0,07; 1,40] p=0,1302	-5,00% [-10,00%; 0,00%] p=0,0568	0,11 [0,02; 0,73] p=0,0224
Multivariable Regression ^d	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	18/174 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,05; 1,74] p=0,1795	NA [NA; NA] NA ^e	-4,00% [-26,00%; 19,00%] p=0,7606	0,06 [0,01; 0,69] p=0,0235
Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	33/174 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,09; 0,67] p=0,0033	0,29 [0,12; 0,72] p=0,0079	-13,40% [-20,90%; -5,90%] p=0,0005	0,13 [0,04; 0,41] p=0,0004
ATT ^c	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	45/174 (25,9%)	17,61 [7,36; NA]	0,17 [0,06; 0,44] p=0,0003	0,21 [0,09; 0,52] p=0,0007	-20,00% [-28,00%; -12,00%] p<0,0001	0,08 [0,03; 0,24] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	33/174 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,06; 0,71] p=0,0126	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,10 [0,03; 0,39] p=0,0009
Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	28/174 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,15; 0,94] p=0,0305	0,41 [0,18; 0,96] p=0,0408	-9,40% [-16,90%; -1,90%] p=0,0139	0,21 [0,08; 0,57] p=0,0023
ATT ^c	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,21; 1,42] p=0,2137	0,58 [0,24; 1,39] p=0,2192	-5,00% [-12,00%; 2,00%] p=0,1726	0,24 [0,09; 0,69] p=0,0084
Multivariable Regression ^d	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	28/174 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,12; 1,23] p=0,1049	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,14 [0,04; 0,55] p=0,0044
Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,12; 1,08] p=0,0594	0,39 [0,14; 1,10] p=0,0741	-7,00% [-13,40%; -0,70%] p=0,0301	0,19 [0,06; 0,65] p=0,0082
ATT ^c	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	23/174 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,10; 0,89] p=0,0304	0,33 [0,12; 0,92] p=0,0349	-9,00% [-16,00%; -2,00%] p=0,0076	0,16 [0,05; 0,54] p=0,0032

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,05; 1,10] p=0,0661	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,09 [0,02; 0,51] p=0,0062
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,25; 1,74] p=0,3976	0,68 [0,28; 1,67] p=0,4027	-3,10% [-9,90%; 3,70%] p=0,3699	0,26 [0,09; 0,77] p=0,0147
ATT ^c	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,31; 2,25] p=0,7167	0,84 [0,33; 2,13] p=0,7173	-1,00% [-8,00%; 5,00%] p=0,7094	0,22 [0,06; 0,75] p=0,0160
Multivariable Regression ^d	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,26; 2,95] p=0,8196	NA [NA; NA] NA ^e	-1,00% [-19,00%; 17,00%] p=0,9104	0,23 [0,05; 1,01] p=0,0519
Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,05; 1,08] p=0,0451	0,26 [0,06; 1,10] p=0,0675	-6,40% [-11,60%; -1,20%] p=0,0152	0,21 [0,05; 0,91] p=0,0376

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,07; 1,53] p=0,1565	0,35 [0,08; 1,53] p=0,1613	-4,00% [-9,00%; 1,00%] p=0,0834	0,23 [0,05; 1,03] p=0,0553
Multivariable Regression ^d	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,04; 1,56] p=0,1370	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,29 [0,05; 1,78] p=0,1823
Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,22; 1,77] p=0,3732	0,64 [0,24; 1,72] p=0,3794	-3,10% [-9,40%; 3,20%] p=0,3409	0,16 [0,04; 0,54] p=0,0032
ATT ^c	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6%)	NA [18,53; NA]	1,29 [0,41; 4,13] p=0,6624	1,28 [0,42; 3,84] p=0,6619	1,00% [-4,00%; 7,00%] p=0,6730	0,15 [0,03; 0,75] p=0,0205
Multivariable Regression ^d	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,12; 2,74] p=0,4784	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,06 [0,01; 0,51] p=0,0093
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^b	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,17; 1,67] p=0,2720	0,55 [0,19; 1,63] p=0,2822	-3,60% [-9,50%; 2,30%] p=0,2292	0,23 [0,06; 0,89] p=0,0334
ATT ^c	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,27; 3,08] p=0,8800	0,91 [0,29; 2,92] p=0,8801	0,00% [-6,00%; 5,00%] p=0,8784	0,29 [0,07; 1,27] p=0,1007
Multivariable Regression ^d	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,18; 3,09] p=0,6787	NA [NA; NA] NA ^e	-2,00% [-23,00%; 19,00%] p=0,8562	0,34 [0,06; 2,02] p=0,2354

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 11 Ereignisse (12,2%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (23,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,47 [0,23; 0,96]; p=0,0361), das Relative Risiko (RR=0,53 [0,29; 0,98]; p=0,0447) und die Risikodifferenz (RD=-10,80% [-20,00%; -1,60%]; p=0,0220) 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=0,26 [0,13; 0,54]; p=0,0003).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 11 Ereignisse (12,2%) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (17,8%). 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=0,28 [0,13; 0,62]; p=0,0016).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 11 Ereignisse (12,2%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (23,0%). Für das Odds Ratio 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=0,16 [0,06; 0,44]; p=0,0004).

Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (10,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,20 [0,04; 0,87]; p=0,0183), das Relative Risiko (RR=0,21 [0,05; 0,91]; p=0,0361) und die Risikodifferenz (RD=-8,10% [-13,60%; -2,70%]; p=0,0035) 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=0,07 [0,01; 0,42]; p=0,0032).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die

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

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=0,11 [0,02; 0,73]; p=0,0224).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (10,3%). Für das Odds Ratio 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=0,06 [0,01; 0,69]; p=0,0235).

Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 5 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (19,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,25 [0,09; 0,67]; p=0,0033), das Relative Risiko (RR=0,29 [0,12; 0,72]; p=0,0079) und die Risikodifferenz (RD=-13,40% [-20,90%; -5,90%]; p=0,0005) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,13 [0,04; 0,41]; p=0,0004).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 5 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (25,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,17 [0,06; 0,44]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=0,21 [0,09; 0,52]; p=0,0007) und die Risikodifferenz (RD=-20,00% [-28,00%; -12,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,08 [0,03; 0,24]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 5 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (19,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,21 [0,06; 0,71]; p=0,0126) 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=0,10 [0,03; 0,39]; p=0,0009).

Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 6 Ereignisse (6,7%) und

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

im Kontrollarm 28 Ereignisse (16,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,37 [0,15; 0,94]; p=0,0305), das Relative Risiko (RR=0,41 [0,18; 0,96]; p=0,0408) und die Risikodifferenz (RD=-9,40% [-16,90%; -1,90%]; p=0,0139) 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=0,21 [0,08; 0,57]; p=0,0023).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 6 Ereignisse (6,7%) und im Kontrollarm 20 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,24 [0,09; 0,69]; p=0,0084).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 6 Ereignisse (6,7%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (16,1%). Für das Odds Ratio ergibt sich kein signifikanter Unterschied 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=0,14 [0,04; 0,55]; p=0,0044).

Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 4 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (11,5%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-7,00% [-13,40%; -0,70%]; p=0,0301). 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=0,19 [0,06; 0,65]; p=0,0082).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 4 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (13,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,30 [0,10; 0,89]; p=0,0304), das Relative Risiko (RR=0,33 [0,12; 0,92]; p=0,0349) und die Risikodifferenz (RD=-9,00% [-16,00%; -2,00%]; p=0,0076) 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=0,16 [0,05; 0,54]; p=0,0032).

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

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 4 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (11,5%). Für das Odds Ratio ergibt sich kein signifikanter Unterschied 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=0,09 [0,02; 0,51]; p=0,0062).

Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 6 Ereignisse (6,7%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,8%). 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=0,26 [0,09; 0,77]; p=0,0147).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 6 Ereignisse (6,7%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (8,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,22 [0,06; 0,75]; p=0,0160).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 6 Ereignisse (6,7%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,8%). 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. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,23 [0,05; 1,01]; p=0,0519).

Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). Für das Odds Ratio (OR=0,24 [0,05; 1,08]; p=0,0451) und die Risikodifferenz (RD=-6,40% [-11,60%; -1,20%]; p=0,0152) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden

Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,21 [0,05; 0,91]; p=0,0376).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (6,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,23 [0,05; 1,03]; p=0,0553).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). 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=0,29 [0,05; 1,78]; p=0,1823).

Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 5 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). 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=0,16 [0,04; 0,54]; p=0,0032).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 5 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (4,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,15 [0,03; 0,75]; p=0,0205).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 5 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). 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

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

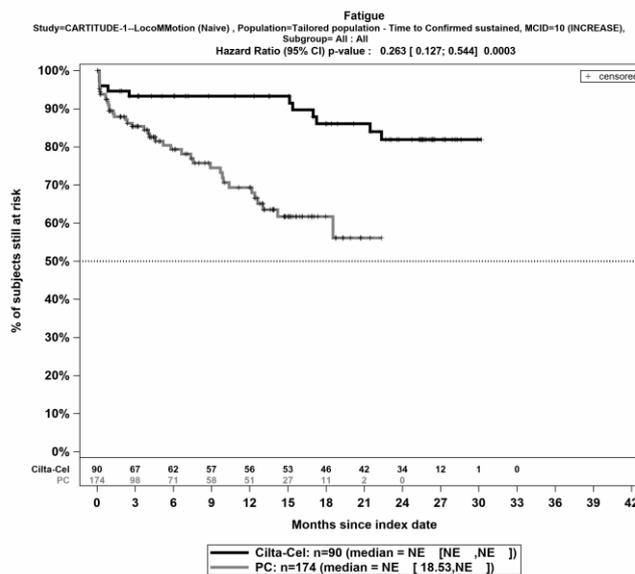
Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,06 [0,01; 0,51]; p=0,0093).

Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 4 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (8,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,23 [0,06; 0,89]; p=0,0334).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 4 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (4,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,07; 1,27]; p=0,1007).

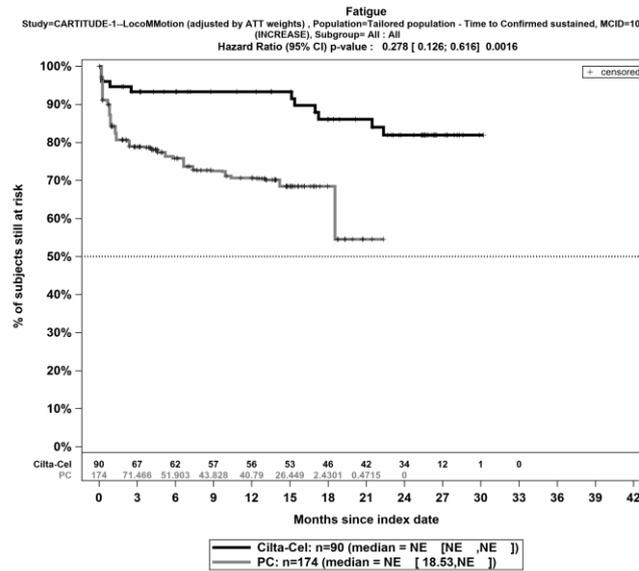
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 4 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (8,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,06; 2,02]; p=0,2354).



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

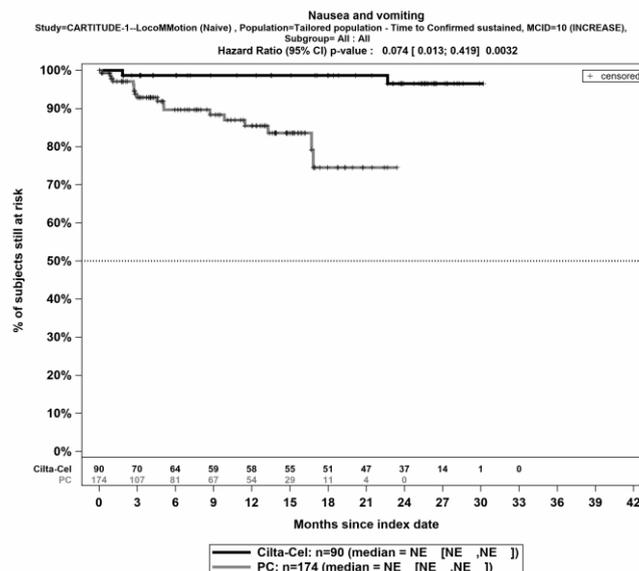
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



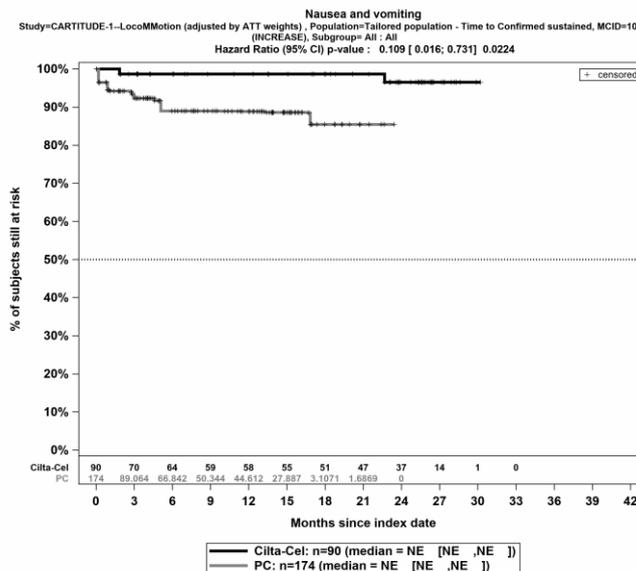
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



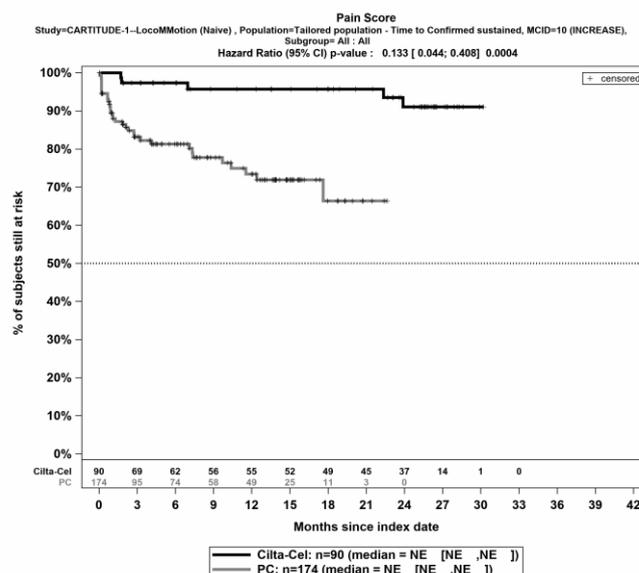
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier Kurven für *Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



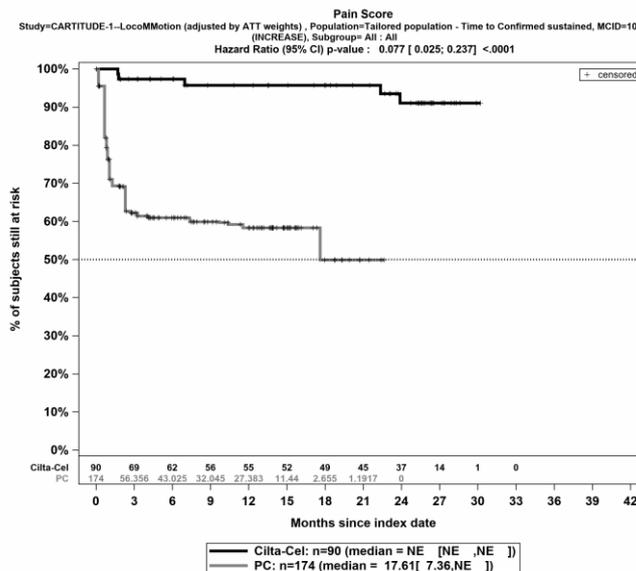
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier Kurven für *Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



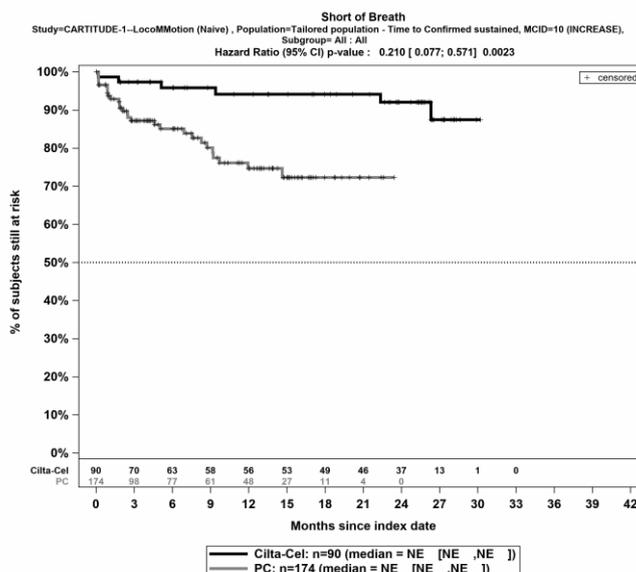
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier Kurven für *Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



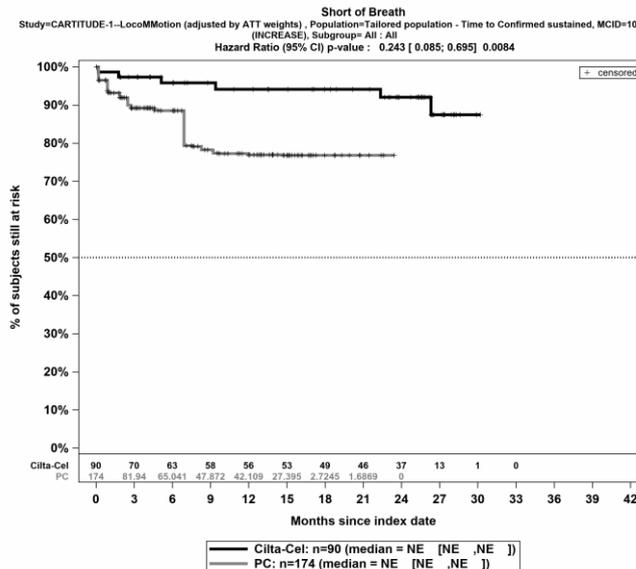
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier Kurven für Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



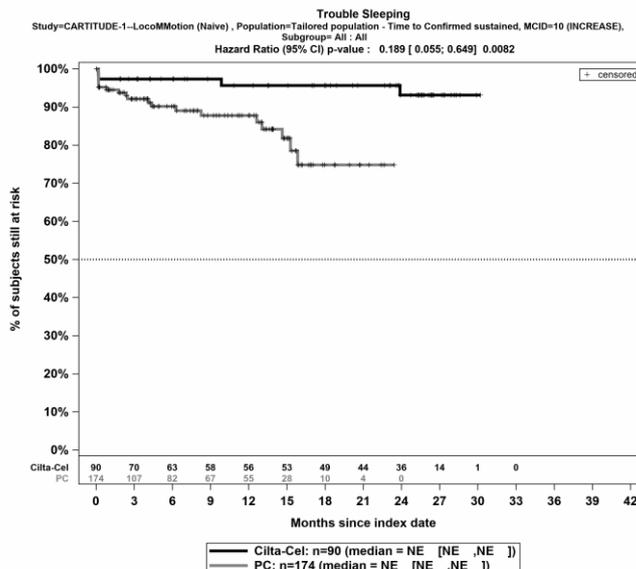
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier Kurven für Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



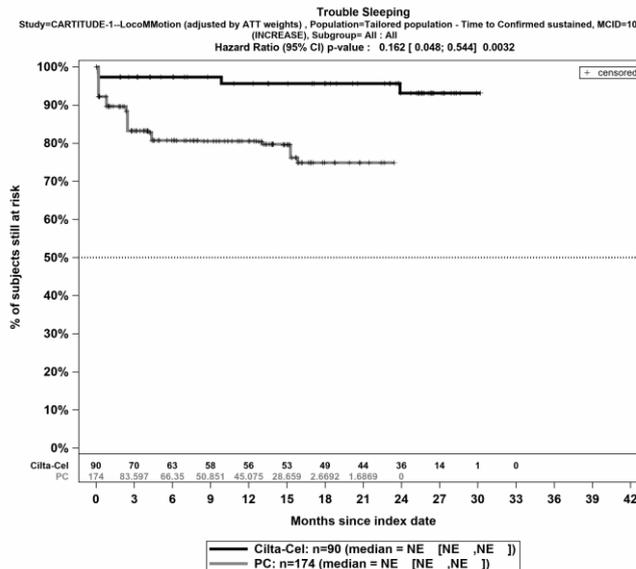
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier Kurven für *Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



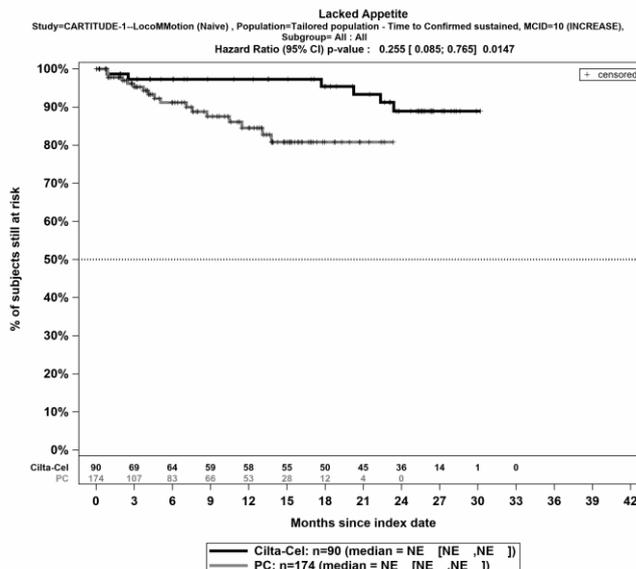
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



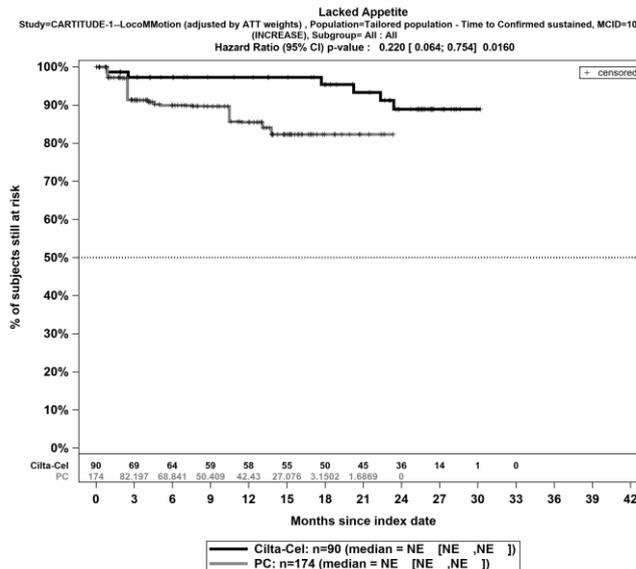
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



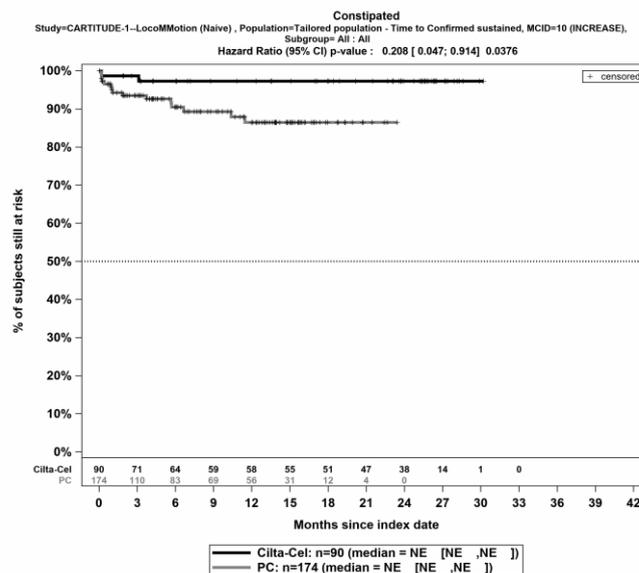
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier Kurven für *Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



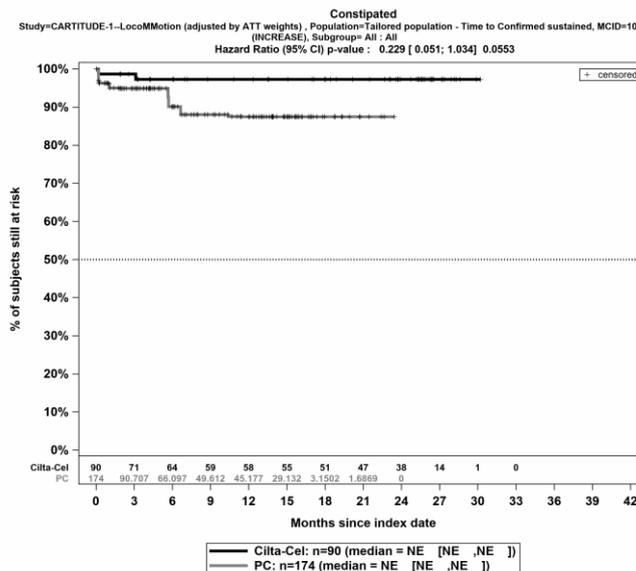
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier Kurven für *Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



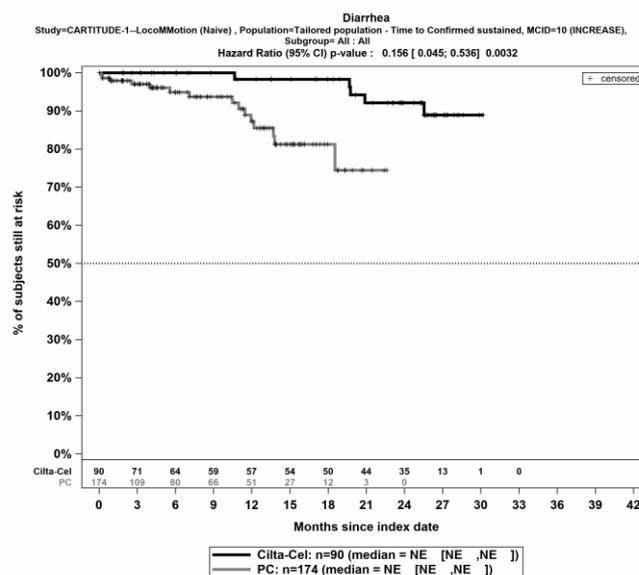
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier Kurven für *Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



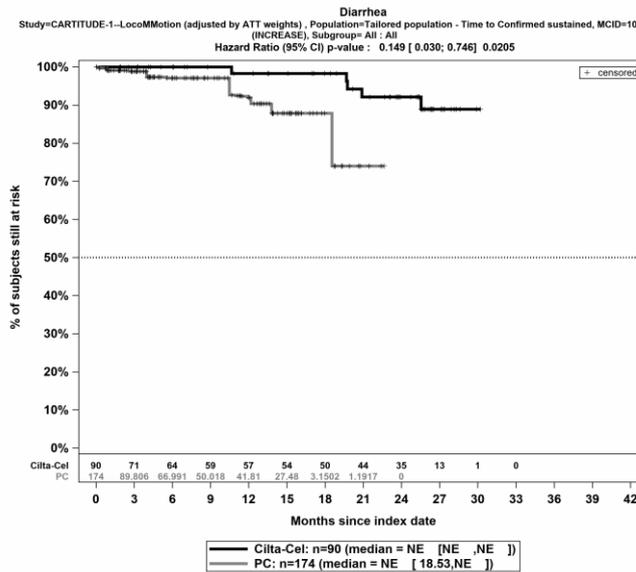
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier Kurven für *Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



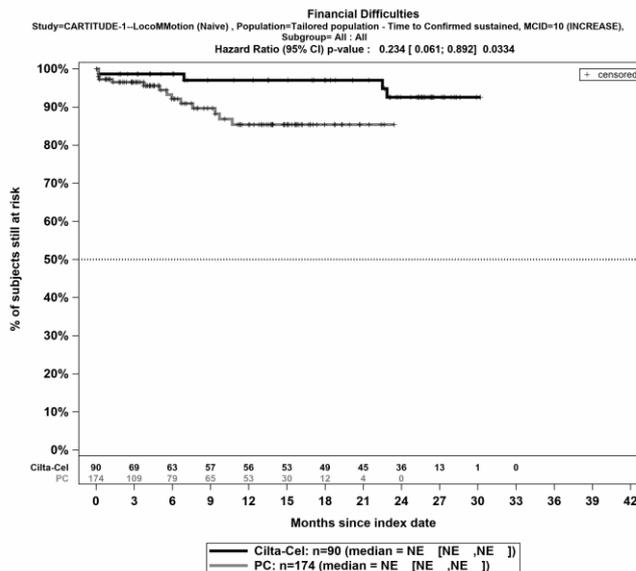
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



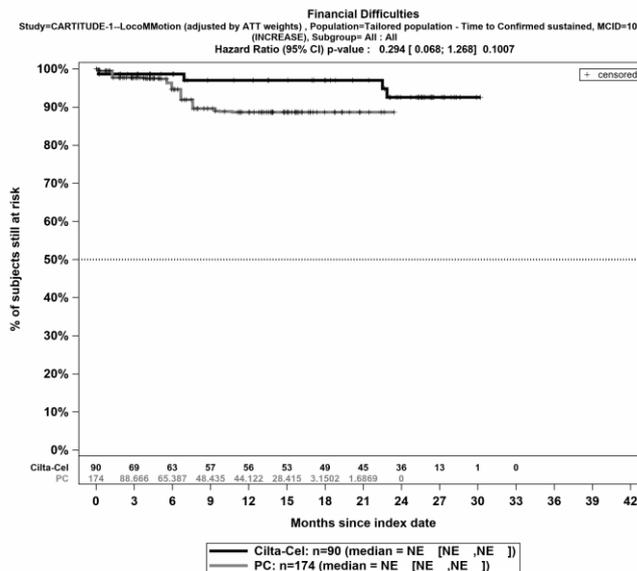
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Tabelle 4-74: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Dauerhafte Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	25/90 (27,8%)	NA [24,57; NA]	33/174 (19,0%)	NA [18,10; NA]	1,64 [0,91; 2,98] p=0,1018	1,47 [0,93; 2,30] p=0,0988	8,80% [-2,10%; 19,70%] p=0,1142	0,90 [0,51; 1,60] p=0,7306
ATT ^c	25/90 (27,8%)	NA [24,57; NA]	17/174 (9,8%)	NA [18,10; NA]	3,47 [1,76; 6,83] p=0,0003	2,78 [1,59; 4,86] p=0,0003	18,00% [7,00%; 28,00%] p=0,0007	1,52 [0,79; 2,95] p=0,2106
Multivariable Regression ^d	25/90 (27,8%)	NA [24,57; NA]	33/174 (19,0%)	NA [18,10; NA]	2,55 [1,11; 5,85] p=0,0277	NA [NA; NA] NA ^e	12,00% [-6,00%; 29,00%] p=0,2026	1,50 [0,68; 3,29] p=0,3183
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	11/90 (12,2%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [20,70; NA]	1,48 [0,65; 3,36] p=0,3528	1,42 [0,68; 2,96] p=0,3521	3,60% [-4,30%; 11,60%] p=0,3745	0,97 [0,43; 2,17] p=0,9436
ATT ^c	11/90 (12,2%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [20,70; NA]	5,91 [1,83; 19,14] p=0,0030	5,31 [1,74; 16,20] p=0,0033	10,00% [3,00%; 17,00%] p=0,0063	3,08 [0,97; 9,80] p=0,0572

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	11/90 (12,2%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [20,70; NA]	2,42 [0,70; 8,43] p=0,1644	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,71 [0,50; 5,84] p=0,3912
Schmerz - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	29/90 (32,2%)	NA [21,68; NA]	25/174 (14,4%)	NA [17,35; NA]	2,83 [1,54; 5,23] p=0,0007	2,24 [1,40; 3,59] p=0,0008	17,90% [6,90%; 28,80%] p=0,0014	1,61 [0,92; 2,82] p=0,0935
ATT ^c	29/90 (32,2%)	NA [21,68; NA]	10/174 (5,7%)	NA [20,70; NA]	7,83 [3,60; 17,03] p<0,0001	5,63 [2,87; 11,03] p<0,0001	27,00% [16,00%; 37,00%] p<0,0001	3,67 [1,76; 7,65] p=0,0005
Multivariable Regression ^d	29/90 (32,2%)	NA [21,68; NA]	25/174 (14,4%)	NA [17,35; NA]	5,89 [2,40; 14,46] p=0,0001	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	3,26 [1,46; 7,25] p=0,0039
Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	21/174 (12,1%)	NA [18,10; NA]	0,81 [0,35; 1,85] p=0,6163	0,83 [0,40; 1,73] p=0,6176	-2,10% [-9,90%; 5,80%] p=0,6061	0,39 [0,16; 0,95] p=0,0378

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
ATT ^c	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	12/174 (6,9%)	NA [18,10; NA]	1,44 [0,58; 3,52] p=0,4290	1,39 [0,61; 3,16] p=0,4274	3,00% [-4,00%; 10,00%] p=0,4482	0,61 [0,23; 1,58] p=0,3084
Multivariable Regression ^d	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	21/174 (12,1%)	NA [18,10; NA]	0,95 [0,30; 2,98] p=0,9316	NA [NA; NA] NA ^e	0,00% [-20,00%; 20,00%] p=0,9969	0,42 [0,13; 1,37] p=0,1497
Insomnie - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	29/174 (16,7%)	NA [16,82; NA]	0,92 [0,46; 1,85] p=0,8171	0,93 [0,52; 1,68] p=0,8172	-1,10% [-10,40%; 8,20%] p=0,8151	0,42 [0,20; 0,87] p=0,0199
ATT ^c	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	36/174 (20,7%)	14,62 [14,62; 14,62]	0,71 [0,36; 1,40] p=0,3211	0,76 [0,43; 1,32] p=0,3269	-5,00% [-15,00%; 4,00%] p=0,3019	0,21 [0,10; 0,43] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	29/174 (16,7%)	NA [16,82; NA]	0,74 [0,29; 1,89] p=0,5311	NA [NA; NA] NA ^e	-4,00% [-22,00%; 14,00%] p=0,6593	0,30 [0,11; 0,80] p=0,0158
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^b	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	21/174 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,65; 2,79] p=0,4293	1,29 [0,69; 2,41] p=0,4273	3,50% [-5,40%; 12,40%] p=0,4434	0,85 [0,41; 1,74] p=0,6540
ATT ^c	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	3,42 [1,41; 8,26] p=0,0064	3,04 [1,36; 6,77] p=0,0065	10,00% [2,00%; 19,00%] p=0,0123	1,69 [0,70; 4,11] p=0,2434
Multivariable Regression ^d	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	21/174 (12,1%)	NA [NA; NA]	2,45 [0,86; 6,97] p=0,0922	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,72 [0,62; 4,79] p=0,2969
Obstipation - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,71; 3,16] p=0,2812	1,43 [0,75; 2,71] p=0,2798	4,60% [-4,20%; 13,40%] p=0,3021	1,04 [0,51; 2,12] p=0,9233
ATT ^c	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,03; 5,18] p=0,0410	2,11 [1,03; 4,31] p=0,0402	8,00% [0,00%; 17,00%] p=0,0572	1,26 [0,57; 2,76] p=0,5689
Multivariable Regression ^d	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,53; 4,40] p=0,4402	NA [NA; NA] NA ^e	4,00% [-15,00%; 23,00%] p=0,6818	1,05 [0,37; 2,97] p=0,9282

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	8/90 (8,9%)	NA [NA; NA]	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,32; 1,78] p=0,5154	0,77 [0,35; 1,69] p=0,5180	-2,60% [-10,20%; 4,90%] p=0,4989	0,45 [0,18; 1,11] p=0,0841
ATT ^c	8/90 (8,9%)	NA [NA; NA]	12/174 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,51; 3,27] p=0,5930	1,26 [0,54; 2,97] p=0,5920	2,00% [-5,00%; 9,00%] p=0,6044	0,65 [0,24; 1,71] p=0,3785
Multivariable Regression ^d	8/90 (8,9%)	NA [NA; NA]	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,28; 2,90] p=0,8500	NA [NA; NA] NA ^e	1,00% [-21,00%; 22,00%] p=0,9616	0,68 [0,20; 2,32] p=0,5340
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	13/90 (14,4%)	NA [NA; NA]	12/174 (6,9%)	NA [NA; NA]	2,28 [0,99; 5,23] p=0,0475	2,09 [1,00; 4,40] p=0,0509	7,50% [-0,60%; 15,70%] p=0,0705	1,53 [0,68; 3,45] p=0,3011
ATT ^c	13/90 (14,4%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,07; 5,84] p=0,0340	2,29 [1,07; 4,89] p=0,0335	8,00% [0,00%; 16,00%] p=0,0497	1,45 [0,64; 3,32] p=0,3740

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	13/90 (14,4%)	NA [NA; NA]	12/174 (6,9%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,69; 7,05] p=0,1816	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,83 [0,55; 6,11] p=0,3279
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

Fatigue - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 25 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (19,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,51; 1,60]; p=0,7306).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 25 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,47 [1,76; 6,83]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=2,78 [1,59; 4,86]; p=0,0003) und die Risikodifferenz (RD=18.00% [7.00%; 28.00%]; p=0,0007) 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=1,52 [0,79; 2,95]; p=0,2106).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Fatigue - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 25 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (19,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,55 [1,11; 5,85]; p=0,0277) 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=1,50 [0,68; 3,29]; p=0,3183).

Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 11 Ereignisse (12,2%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,43; 2,17]; p=0,9436).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 11 Ereignisse (12,2%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,91 [1,83; 19,14]; p=0,0030), das Relative Risiko (RR=5,31 [1,74; 16,20]; p=0,0033) und die Risikodifferenz (RD=10.00% [3.00%; 17.00%]; p=0,0063) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

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

Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,08 [0,97; 9,80]; p=0,0572).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 11 Ereignisse (12,2%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,71 [0,50; 5,84]; p=0,3912).

Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 29 Ereignisse (32,2%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (14,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,83 [1,54; 5,23]; p=0,0007), das Relative Risiko (RR=2,24 [1,40; 3,59]; p=0,0008) und die Risikodifferenz (RD=17,90% [6,90%; 28,80%]; p=0,0014) 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=1,61 [0,92; 2,82]; p=0,0935).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 29 Ereignisse (32,2%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (5,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=7,83 [3,60; 17,03]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=5,63 [2,87; 11,03]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=27,00% [16,00%; 37,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=3,67 [1,76; 7,65]; p=0,0005).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 29 Ereignisse (32,2%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (14,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR=5,89 [2,40; 14,46]; p<0,0001) ein signifikanter Unterschied. 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=3,26 [1,46; 7,25]; p=0,0039).

Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (12,1%). 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 ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=0,39 [0,16; 0,95]; p=0,0378).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,9%). 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=0,61 [0,23; 1,58]; p=0,3084).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (12,1%). Für das Odds Ratio 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=0,42 [0,13; 1,37]; p=0,1497).

Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (16,7%). 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 zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=0,42 [0,20; 0,87]; p=0,0199).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (20,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 14,62 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=0,21 [0,10; 0,43]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (16,7%). Für das Odds Ratio 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 zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=0,30 [0,11; 0,80]; p=0,0158).

Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (12,1%). 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=0,85 [0,41; 1,74]; p=0,6540).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (5,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,42 [1,41; 8,26]; p=0,0064), das Relative Risiko (RR=3,04 [1,36; 6,77]; p=0,0065) und die Risikodifferenz (RD=10,00% [2,00%; 19,00%]; p=0,0123) 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 [0,70; 4,11]; p=0,2434).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (12,1%). Für das Odds Ratio ergibt sich kein signifikanter Unterschied 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=1,72 [0,62; 4,79]; p=0,2969).

Obstipation - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,51; 2,12]; p=0,9233).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (7,5%). Für das Odds Ratio (OR=2,31 [1,03; 5,18]; p=0,0410) und das Relative Risiko (RR=2,11 [1,03; 4,31]; p=0,0402) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen

nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,57; 2,76]; p=0,5689).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Obstipation - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,9%). Für das Odds Ratio und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,37; 2,97]; p=0,9282).

Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 8 Ereignisse (8,9%) und im Kontrollarm 20 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=0,45 [0,18; 1,11]; p=0,0841).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 8 Ereignisse (8,9%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,9%). 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=0,65 [0,24; 1,71]; p=0,3785).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 8 Ereignisse (8,9%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (11,5%). Für das Odds Ratio 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=0,68 [0,20; 2,32]; p=0,5340).

Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

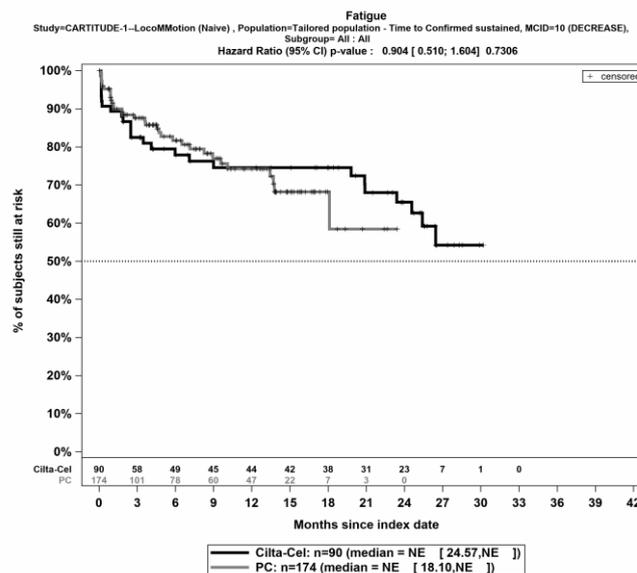
Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 13 Ereignisse (14,4%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,9%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,28 [0,99; 5,23]; p=0,0475). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung

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

des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,53 [0,68; 3,45]; p=0,3011).

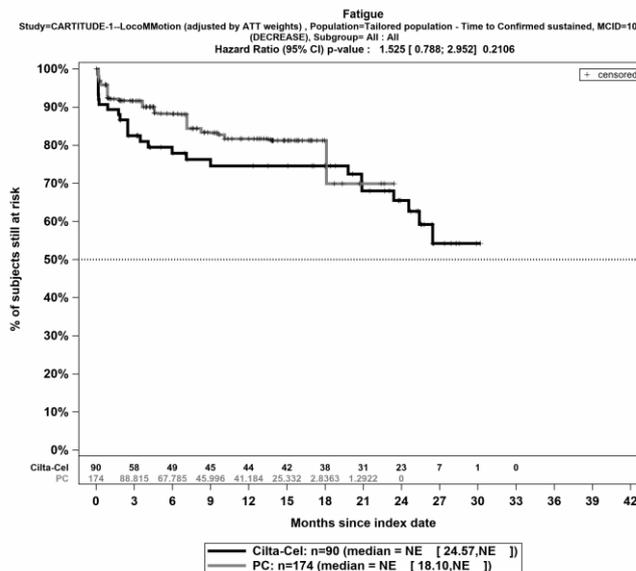
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 13 Ereignisse (14,4%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (6,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,50 [1,07; 5,84]; p=0,0340), das Relative Risiko (RR=2,29 [1,07; 4,89]; p=0,0335) und die Risikodifferenz (RD=8.00% [0.00%; 16.00%]; p=0,0497) 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 [0,64; 3,32]; p=0,3740).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 13 Ereignisse (14,4%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,9%). Für das Odds Ratio ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,83 [0,55; 6,11]; p=0,3279).



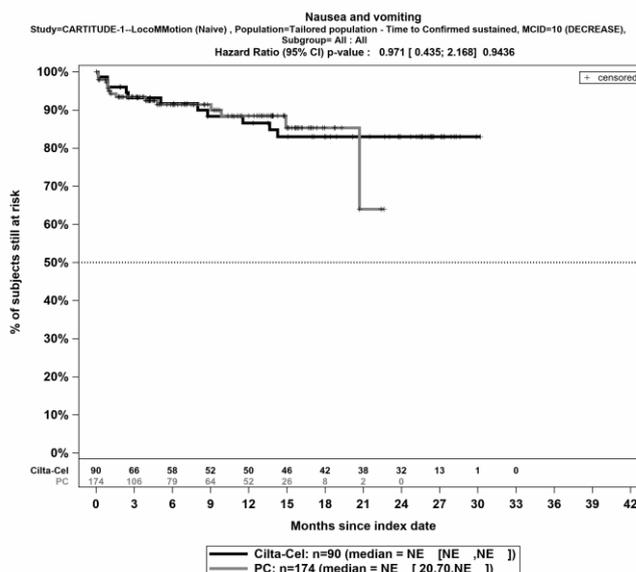
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue* - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



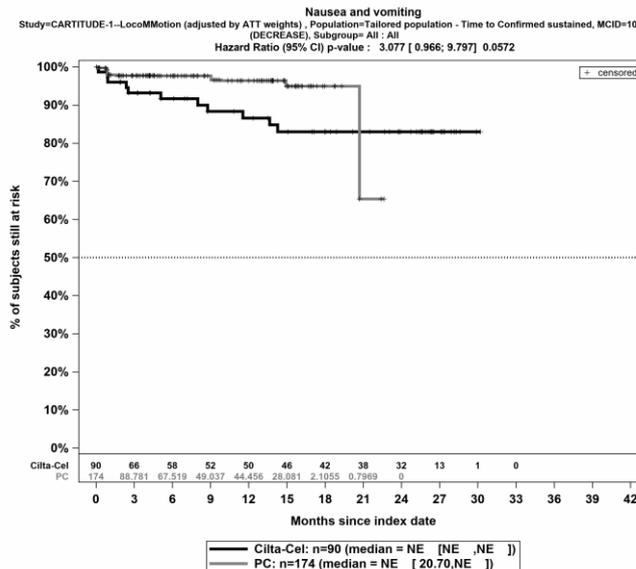
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



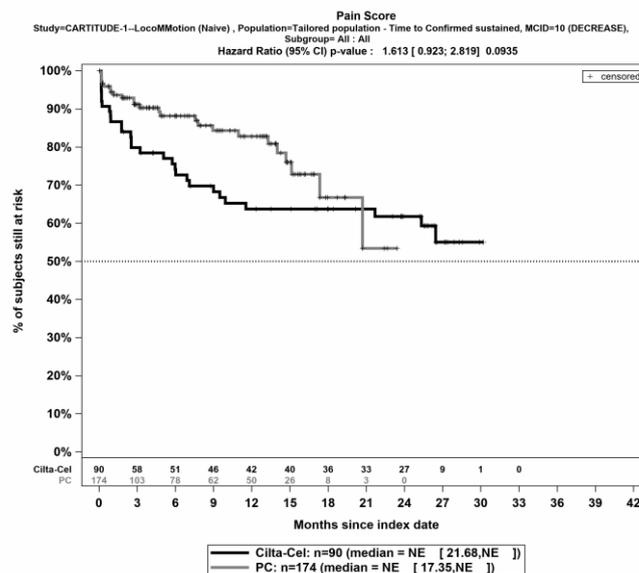
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier Kurven für *Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



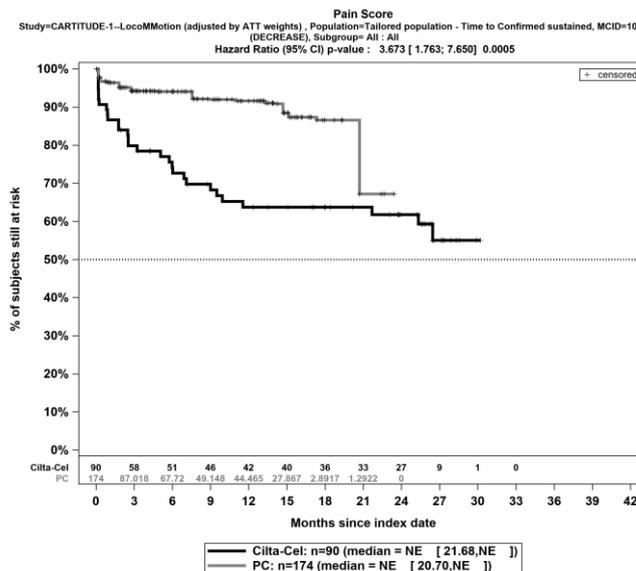
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier Kurven für *Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



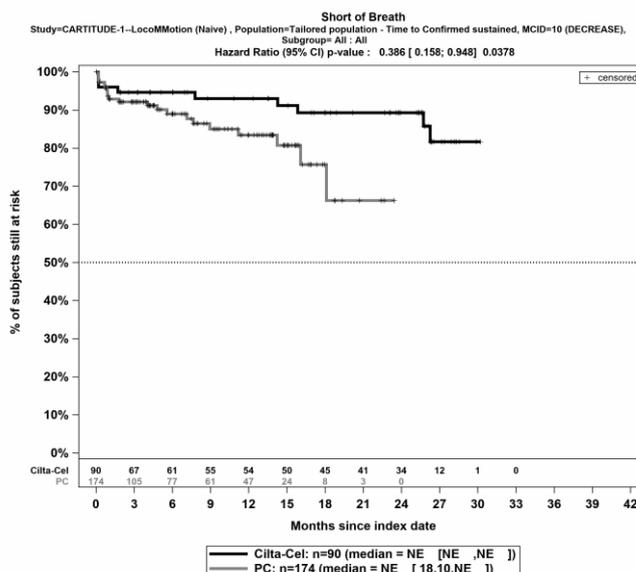
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier Kurven für *Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



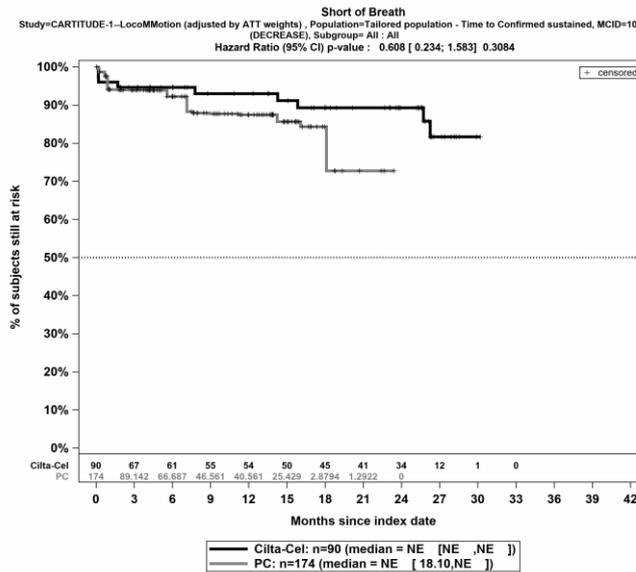
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier Kurven für Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



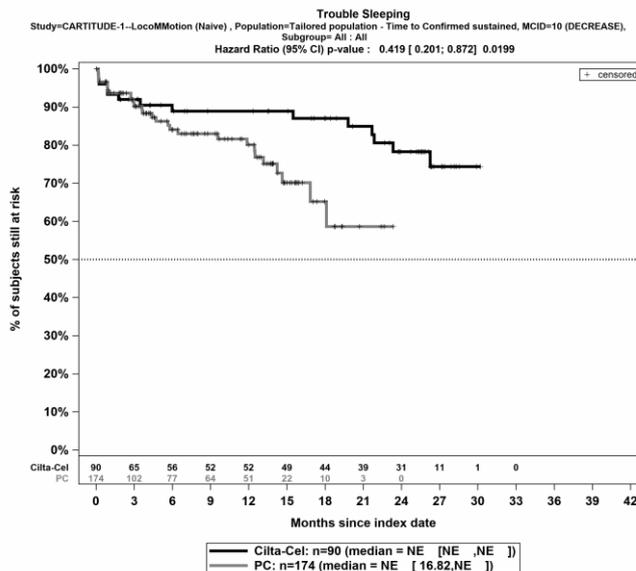
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier Kurven für Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



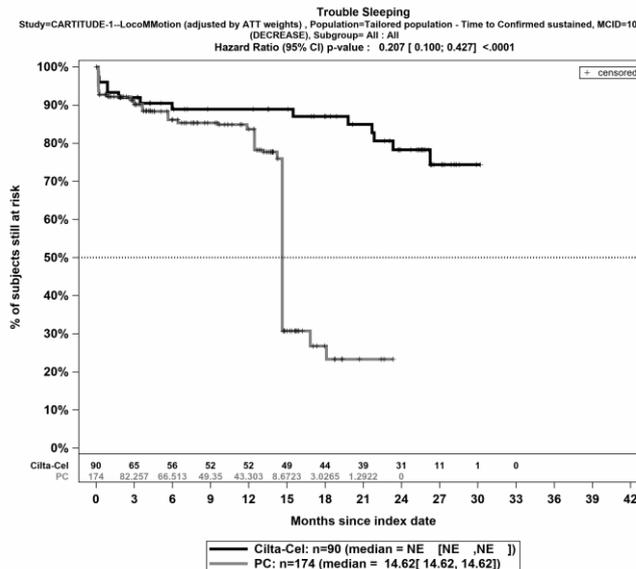
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier Kurven für *Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



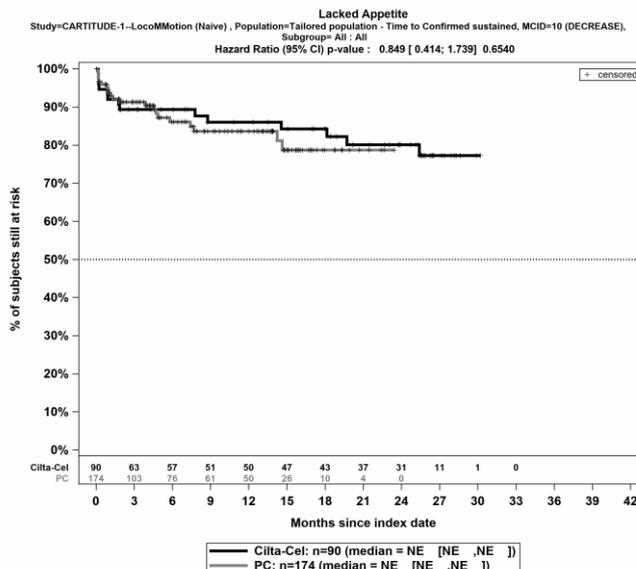
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



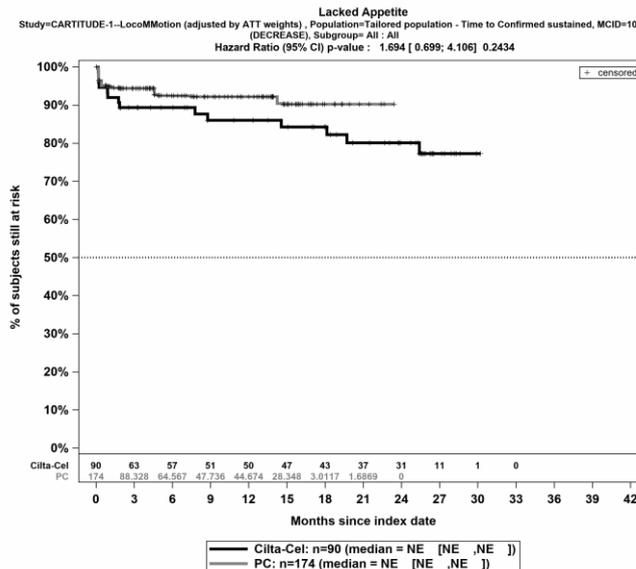
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



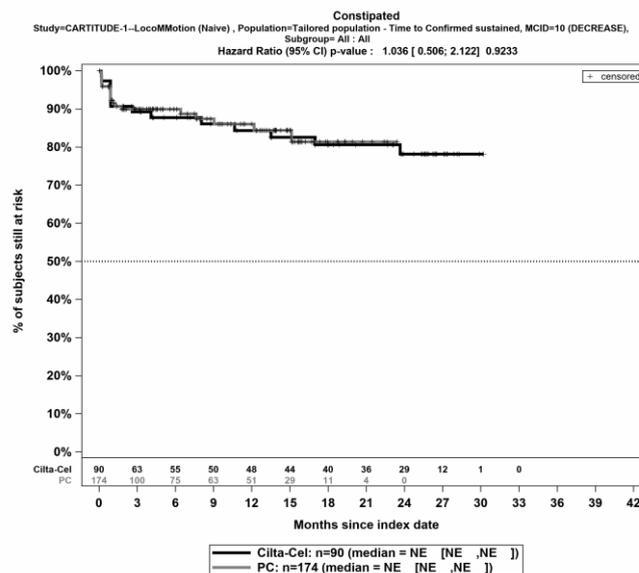
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier Kurven für *Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



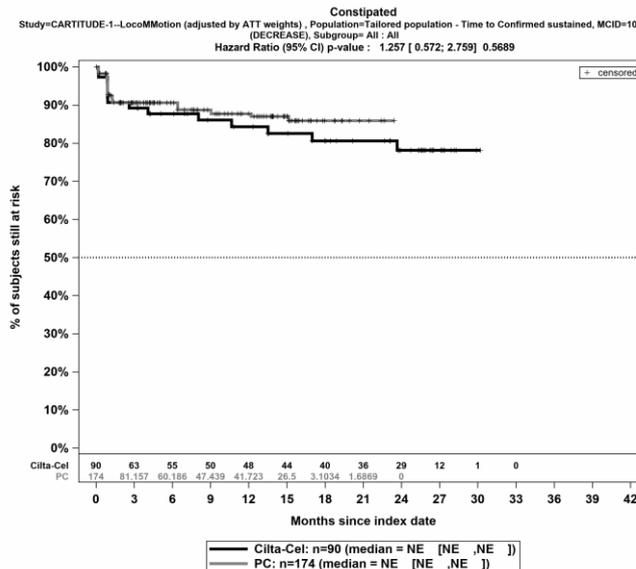
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier Kurven für *Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



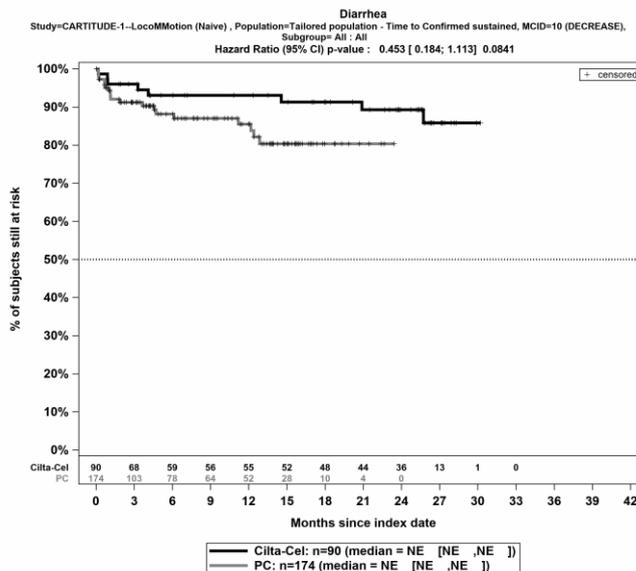
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier Kurven für *Obstipation - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



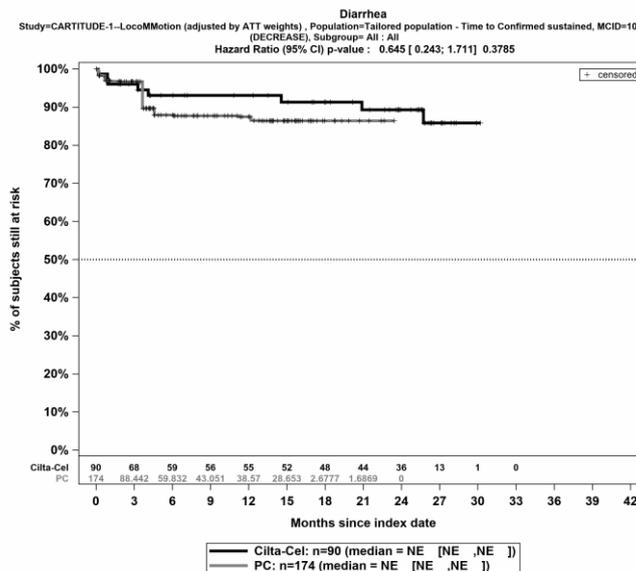
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier Kurven für *Obstipation - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



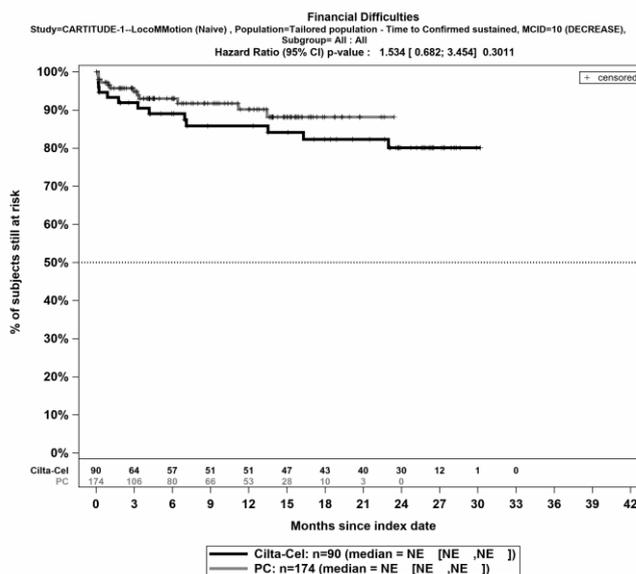
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



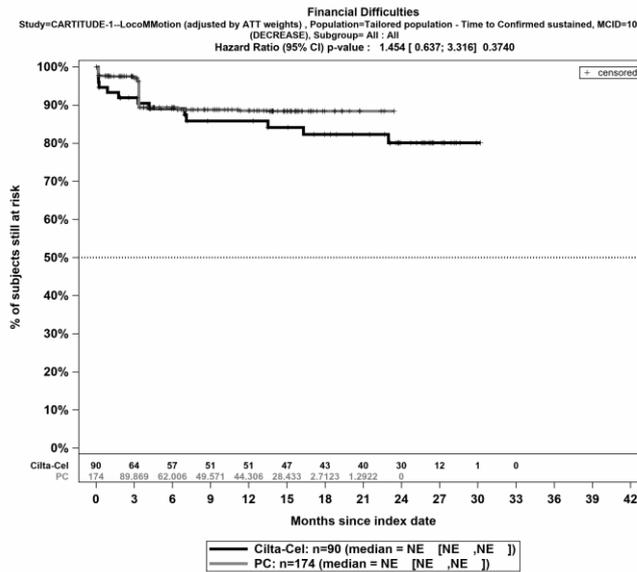
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier Kurven für *Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2.6 EORTC QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 - Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-1	<p><i>Operationalisierung:</i></p> <p>Der EORTC QLQ-MY20 ist ein erkrankungsspezifisches, speziell für Patienten mit Multiplem Myelom entwickeltes, patientenberichtetes Instrument, das in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen verwendet wird. Das Instrument EORTC QLQ-MY20 umfasst 20 Einzelfragen, aus denen 4 Skalen abgeleitet werden. Den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität werden die Symptomskalen und die zugehörigen Items zugeordnet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das Item „Unruhe und Aufregung“ (Bestandteil der Symptomskala „Nebenwirkungen der Behandlung“) betrachtet.</p> <p>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) Symptomniveau.</p> <p>Die Änderung in dem Item der Symptomskala wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Index-Zeitpunkt.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte:</i></p> <p>Als Index-Zeitpunkt ist in der Studie CARTITUDE-1 Screening (≤ 28 Tage vor Apherese) definiert. Darauf folgen Erhebungen zu Tag 7, Tag 28, Tag 56, Tag 78 und Tag 100 nach Infusion, danach regelmäßig alle 28 Tage.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der PRO-Population durchgeführt definiert als die Population aller Studienteilnehmer (alle Patienten mit Apherese), bei denen eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte erfolgte. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies Patienten der Studienphase 2 (USA-Kohorte und Japan-Kohorte).</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Sofern im Rahmen von zeitadjustierten Responderanalysen das jeweilige Responsekriterium nicht vor der letzten verfügbaren Erhebung erfüllt ist, erfolgt die Zensierung zu diesem Zeitpunkt. Verfügbare Erhebungen nach Krankheitsprogression gehen in die Analyse ein. Aufgrund des Vorliegens eines Anteiles von Patienten mit einer einmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt von über 10%, erfolgt eine Zensierung dieser Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung.</p>

	<p><i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 11.01.2022 (USA-Kohorte) und 28.08.2022 (Japan-Kohorte).</p>
LocoMMotion	<p><i>Operationalisierung:</i> Die Operationalisierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte:</i> Als Index-Zeitpunkt ist in der Studie LocoMMotion der Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Zyklus 1, Tag 1) definiert. Darauf folgen Erhebungen zu Zyklus 1 Tag 8 und zu Beginn jedes weiteren Zyklus bzw. nach Therapieende alle 4 Wochen.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der PRO-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, bei denen eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte erfolgte. In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle Patienten nach dem Screening, damit entspricht die PRO-Population der ITT-Population.</p> <p><i>Zensierung:</i> Die Zensierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 4. Datenschnitt vom 02.11.2021.</p>
Emulierte Zielstudie (CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion)	<p>Die Beschreibung der Operationalisierung, der Erhebungszeitpunkte, der Analyse-Population, der Zensierung und der Datenschnitte erfolgt auf Ebene der Einzelstudien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.</p> <p><i>Auswertungen:</i> Es werden zeitadjustierte Responderanalysen durchgeführt. Als Responsekriterium ist die validierte MCID von 10 Punkten definiert. Dargestellt werden die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung, die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verbesserung. Die Auswertungen erfolgen analog zum Endpunkt EQ-5D VAS.</p>
<p>Abkürzungen: EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention To Treat; MCID: Minimal Clinically Important Difference; PRO: Patient Reported Outcome; USA: United States of America (Vereinigte Staaten)</p>	

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

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

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	nein	ja	ja	nein
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; vs.: versus				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label Studien, die für vergleichende Analysen im Sinne der Nachbildung einer Zielstudie herangezogen werden. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. In der Studie CARTITUDE-1 wurden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Studienphase 2 erhoben. Alle Patienten, die in der Studienphase 2 der Studie CARTITUDE-1 eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Alle Patienten, die in die Studie LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es liegt kein Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar. Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung zur Nachbildung einer Zielstudie. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *EORTC-QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen* werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes *EORTC-QLQ-MY20* als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte untersucht. Die

Rücklaufquoten werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten und sind für das Instrument *EORTC-QLQ-MY20* in Tabelle 4-77 dargestellt.

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC-QLQ-MY20 nach Erhebungszeitpunkt

Ciltacel			Patientenindividuelle Therapie		
Erhebungszeitpunkt	N=90		Erhebungszeitpunkt	N=174	
	Erwartet N	Erhalten n (%)		Erwartet N	Erhalten n (%)
Screening	90	83 (92,2%)	Zyklus 1, Tag1	174	153 (87,9%)
Tag 7	90	66 (73,3%)	Zyklus 1, Tag 8	174	83 (47,7%)
Tag 28	90	65 (72,2%)	Zyklus 2, Tag1	171	103 (60,2%)
Tag 56	87	65 (74,7%)	Zyklus 3, Tag1	163	82 (50,3%)
Tag 78	86	59 (68,6%)	Zyklus 4, Tag1	152	65 (42,8%)
Tag 100	84	64 (76,2%)	Zyklus 5, Tag1	149	48 (32,2%)
Tag 128	84	54 (64,3%)	Zyklus 6, Tag1	141	47 (33,3%)
Tag 156	84	50 (59,5%)	Zyklus 7, Tag1	132	38 (28,8%)
Tag 184	81	54 (66,7%)	Zyklus 8, Tag1	120	33 (27,5%)
Tag 212	80	47 (58,8%)	Zyklus 9, Tag1	112	32 (28,6%)
Tag 240	80	44 (55,0%)	Zyklus 10, Tag1	108	28 (25,9%)
Tag 268	80	47 (58,8%)	Zyklus 11, Tag1	106	23 (21,7%)
Tag 296	79	49 (62,0%)	Zyklus 12, Tag1	102	21 (20,6%)
Tag 324	78	50 (64,1%)	Zyklus 13, Tag1	99	17 (17,2%)
Tag 352	77	46 (59,7%)	Zyklus 14, Tag1	98	15 (15,3%)
Tag 380	76	40 (52,6%)	Zyklus 15, Tag1	95	16 (16,8%)
Tag 408	76	41 (53,9%)	Zyklus 16, Tag1	93	13 (14,0%)
Tag 436	75	38 (50,7%)	Zyklus 17, Tag1	92	10 (10,9%)
Tag 464	74	38 (51,4%)	Zyklus 18, Tag1	90	8 (8,9%)
Tag 492	73	38 (52,1%)	Zyklus 19, Tag1	88	4 (4,5%)
Tag 520	72	29 (40,3%)	Zyklus 20, Tag1	87	6 (6,9%)
Tag 548	71	29 (40,8%)	Zyklus 21, Tag1	86	3 (3,5%)
Tag 576	70	25 (35,7%)	Zyklus 22, Tag1	85	1 (1,2%)
Tag 604	70	32 (45,7%)	Zyklus 23, Tag1	84	1 (1,2%)

Tag 632	69	33 (47,8%)	Zyklus 24, Tag1	83	0 (0,0%)
Tag 660	69	30 (43,5%)			
Tag 688	68	33 (48,5%)			
Tag 716	67	34 (50,7%)			
Tag 744	67	27 (40,3%)			
Tag 772	67	30 (44,8%)			
Tag 800	64	22 (34,4%)			
Tag 828	64	11 (17,2%)			
Tag 856	64	5 (7,8%)			
Tag 884	64	2 (3,1%)			
Tag 912	64	2 (3,1%)			
Abkürzungen: N: Anzahl eingeschlossener Patienten					
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)					

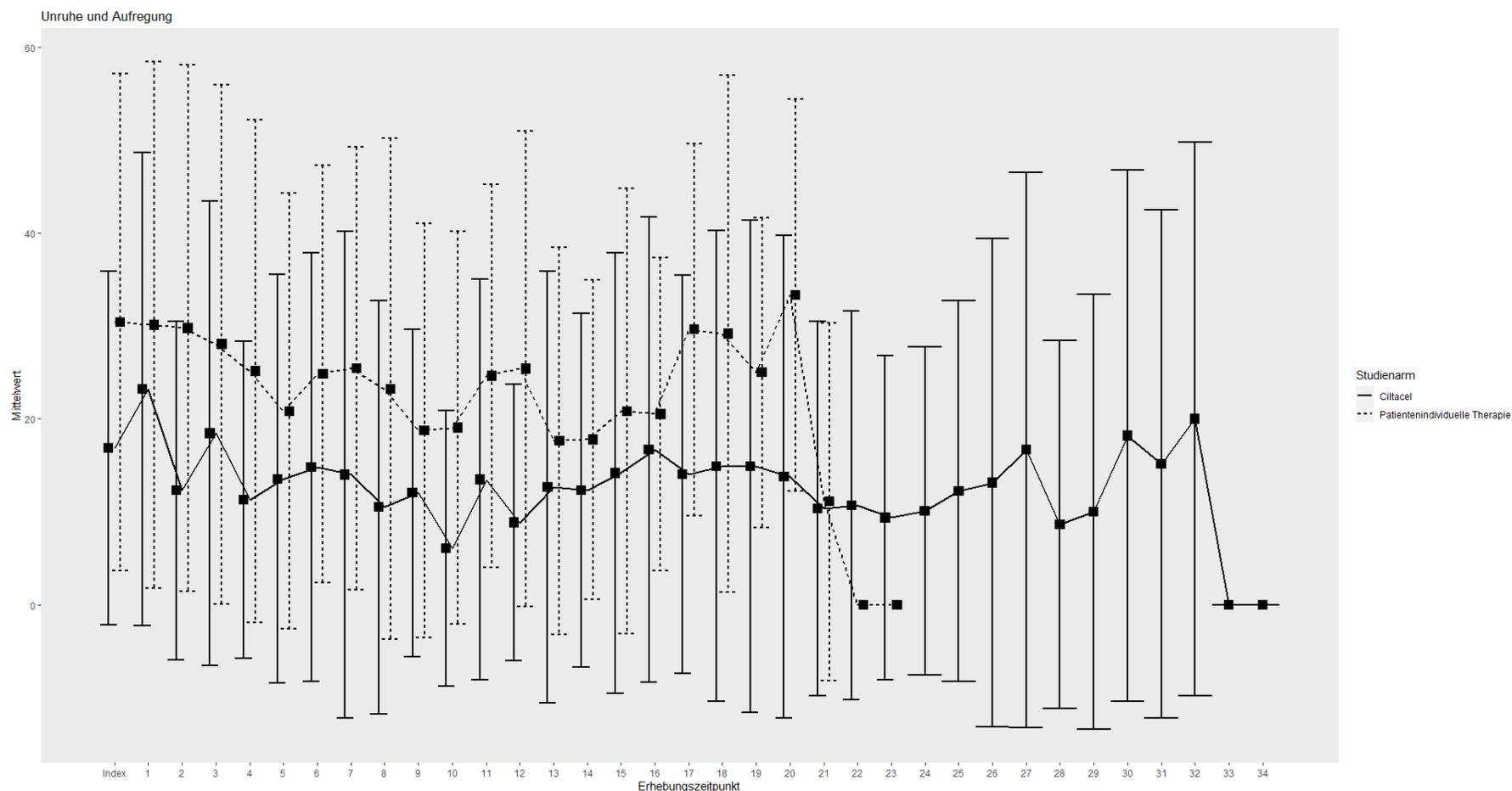
Zum Index-Zeitpunkt liegt die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen über 80% (92,2% in CARTITUDE-1, 87,9% in LocoMMotion). In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten in den Folgeerhebungen unterhalb von 80%. In der Studie CARTITUDE-1 besteht die Limitation, dass nicht alle eingeschlossenen Patienten eine Infusion mit Ciltacel erhalten haben. Es kann angenommen werden, dass dies die Rücklaufquote beeinträchtigt. Des Weiteren endet gemäß Studienprotokoll die enge Monitorierung der Patienten zu Tag 100 nach Infusion, was einen weiteren Rückgang der Rücklaufquote zur Folge hat. Bis ungefähr ein Jahr nach Infusion kann eine Rücklaufquote von ungefähr 60% aufrechterhalten werden. Da es sich bei der Studie LocoMMotion um eine nicht-interventionelle Studie handelt, ist ein früher Rückgang der Rücklaufquoten erwartbar. Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote und zudem ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt *EORTC-QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen* als hoch eingestuft.

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 einer einmaligen Infusion gegenüber der dauerhaften Verabreichung der

Vergleichstherapien in der Studie LocoMMotion ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist. Die bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren. Die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung zielt darauf ab, nachhaltige Veränderungen abzubilden. Aufgrund der insbesondere in späteren Erhebungen der Studie LocoMMotion sehr geringen Rücklaufquoten und den Unterschieden in der Beobachtungsdauer ist diese Auswertung jedoch als verzerrt einzuordnen.

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.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-154: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen – Unruhe und Aufregung* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Tabelle 4-78: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Responderanalysen (Erste Verbesserung bzw. Verschlechterung) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	37/90 (41,1%)	25,56 [3,02; NA]	64/174 (36,8%)	13,37 [6,44; 16,13]	1,20 [0,71; 2,02] p=0,4935	1,12 [0,82; 1,53] p=0,4884	4,30% [-8,10%; 16,80%] p=0,4950	0,93 [0,62; 1,42] p=0,7481
ATT ^c	37/90 (41,1%)	25,56 [3,02; NA]	52/174 (29,9%)	11,34 [5,03; NA]	1,62 [0,95; 2,76] p=0,0738	1,37 [0,98; 1,91] p=0,0680	11,00% [-1,00%; 23,00%] p=0,0774	0,98 [0,64; 1,51] p=0,9344
Multivariable Regression ^d	37/90 (41,1%)	25,56 [3,02; NA]	64/174 (36,8%)	13,37 [6,44; 16,13]	1,00 [0,50; 2,00] p=0,9974	1,71 [0,56; 5,18] p=0,3347	-1,00% [-17,00%; 15,00%] p=0,8929	0,87 [0,49; 1,54] p=0,6384
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	30/90 (33,3%)	NA [9,76; NA]	64/174 (36,8%)	10,71 [3,58; NA]	0,86 [0,50; 1,47] p=0,5799	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5827	-3,40% [-15,50%; 8,60%] p=0,5762	0,68 [0,44; 1,06] p=0,0928

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	30/90 (33,3%)	NA [9,76; NA]	57/174 (32,8%)	6,01 [1,12; NA]	1,02 [0,59; 1,75] p=0,9364	1,01 [0,71; 1,46] p=0,9364	1,00% [-12,00%; 13,00%] p=0,9365	0,58 [0,37; 0,91] p=0,0189
Multivariable Regression ^d	30/90 (33,3%)	NA [9,76; NA]	64/174 (36,8%)	10,71 [3,58; NA]	1,10 [0,54; 2,24] p=0,7918	1,78 [0,58; 5,45] p=0,3033	2,00% [-14,00%; 18,00%] p=0,8332	0,73 [0,40; 1,34] p=0,3143

a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen

c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores

d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen

Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 37 Ereignisse (41,1%) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (36,8%). 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 25,56 Monate im Behandlungsarm und 13,37 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,62; 1,42]; p=0,7481).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 37 Ereignisse (41,1%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (29,9%). 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 25,56 Monate im Behandlungsarm und 11,34 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,64; 1,51]; p=0,9344).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 37 Ereignisse (41,1%) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (36,8%). 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 25,56 Monate im Behandlungsarm und 13,37 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,49; 1,54]; p=0,6384).

Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

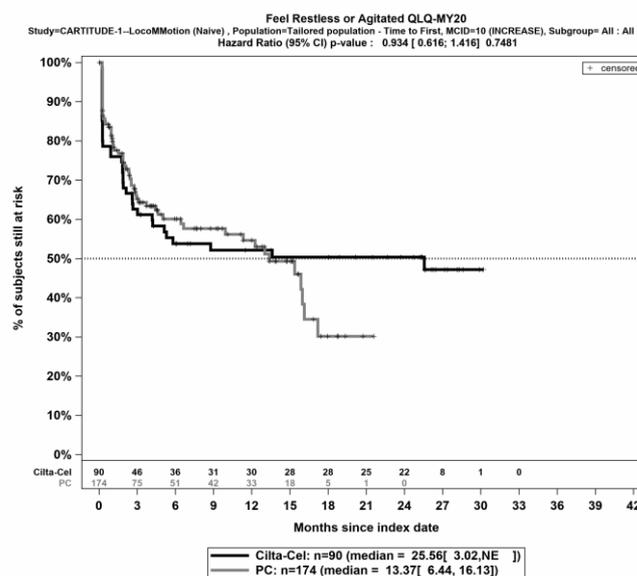
Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 30 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (36,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 10,71 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,44; 1,06]; p=0,0928).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 30 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 57 Ereignisse (32,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die

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

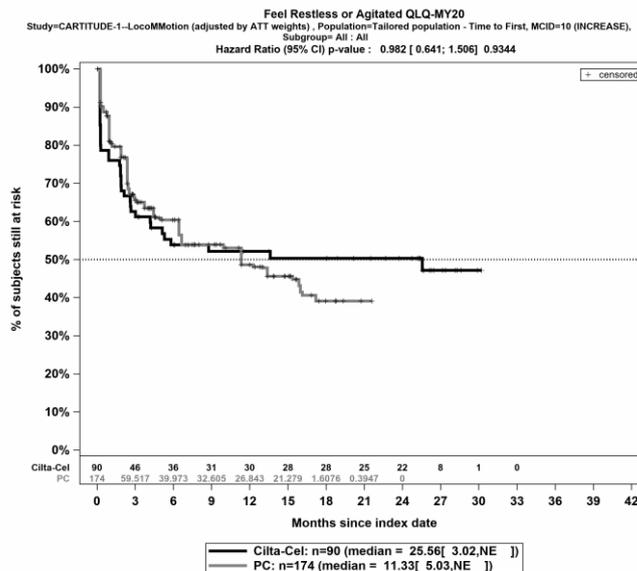
mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 6,01 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=0,58 [0,37; 0,91]; p=0,0189).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 30 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (36,8%). 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 im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 10,71 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,73 [0,40; 1,34]; p=0,3143).



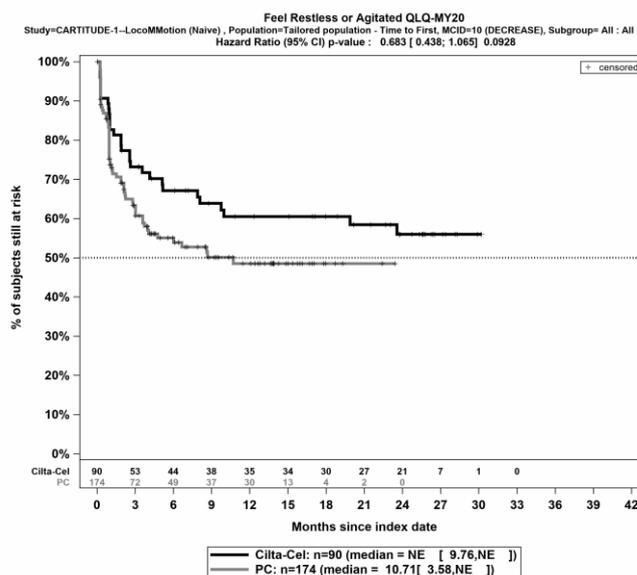
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



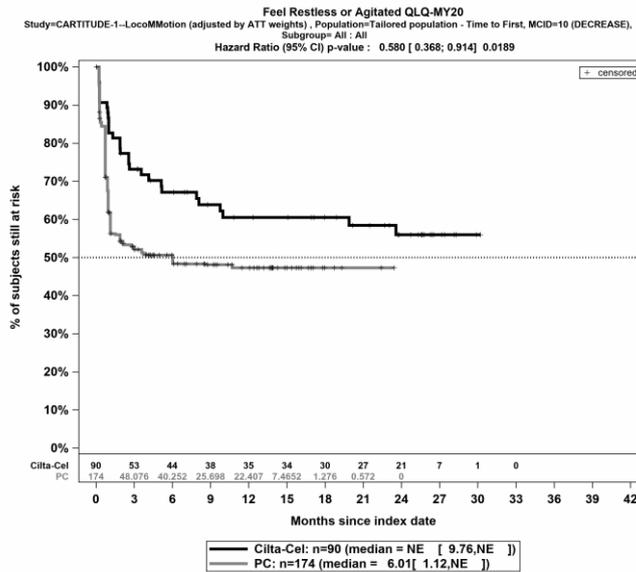
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Tabelle 4-79: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Responderanalysen (Bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	33/174 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,44; 1,67] p=0,6468	0,88 [0,51; 1,53] p=0,6480	-2,30% [-12,00%; 7,40%] p=0,6407	0,62 [0,34; 1,15] p=0,1325
ATT ^c	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	28/174 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,53; 2,09] p=0,8841	1,04 [0,59; 1,85] p=0,8839	1,00% [-9,00%; 10,00%] p=0,8847	0,62 [0,33; 1,16] p=0,1325
Multivariable Regression ^d	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	33/174 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,37; 2,12] p=0,7817	1,46 [0,34; 6,21] p=0,5804	-2,00% [-18,00%; 14,00%] p=0,8201	0,55 [0,24; 1,27] p=0,1636
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	24/90 (26,7%)	NA [23,00; NA]	48/174 (27,6%)	17,54 [11,60; NA]	0,95 [0,54; 1,69] p=0,8739	0,97 [0,64; 1,47] p=0,8739	-0,90% [-12,20%; 10,40%] p=0,8732	0,63 [0,38; 1,05] p=0,0785

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
ATT ^c	24/90 (26,7%)	NA [23,00; NA]	39/174 (22,4%)	16,89 [8,48; NA]	1,25 [0,70; 2,25] p=0,4539	1,18 [0,76; 1,84] p=0,4505	4,00% [-7,00%; 15,00%] p=0,4611	0,66 [0,39; 1,13] p=0,1282
Multivariable Regression ^d	24/90 (26,7%)	NA [23,00; NA]	48/174 (27,6%)	17,54 [11,60; NA]	1,34 [0,63; 2,87] p=0,4501	1,95 [0,61; 6,26] p=0,2570	4,00% [-12,00%; 21,00%] p=0,5977	0,76 [0,38; 1,51] p=0,4365

a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen

c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores

d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen

Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

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

Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 15 Ereignisse (16,7%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (19,0%). 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=0,62 [0,34; 1,15]; p=0,1325).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 15 Ereignisse (16,7%) und im Kontrollarm 28 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=0,62 [0,33; 1,16]; p=0,1325).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 15 Ereignisse (16,7%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (19,0%). 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=0,55 [0,24; 1,27]; p=0,1636).

Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

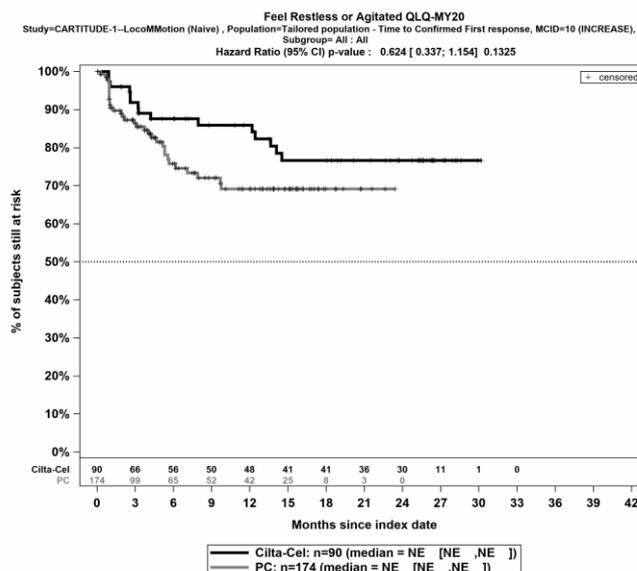
Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 24 Ereignisse (26,7%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (27,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,54 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,38; 1,05]; p=0,0785).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 24 Ereignisse (26,7%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (22,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 16,89

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

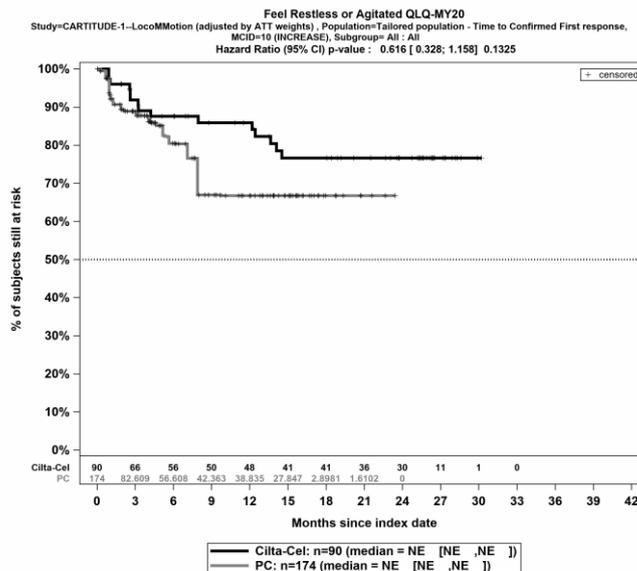
Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,39; 1,13]; p=0,1282).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 24 Ereignisse (26,7%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (27,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,54 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,38; 1,51]; p=0,4365).



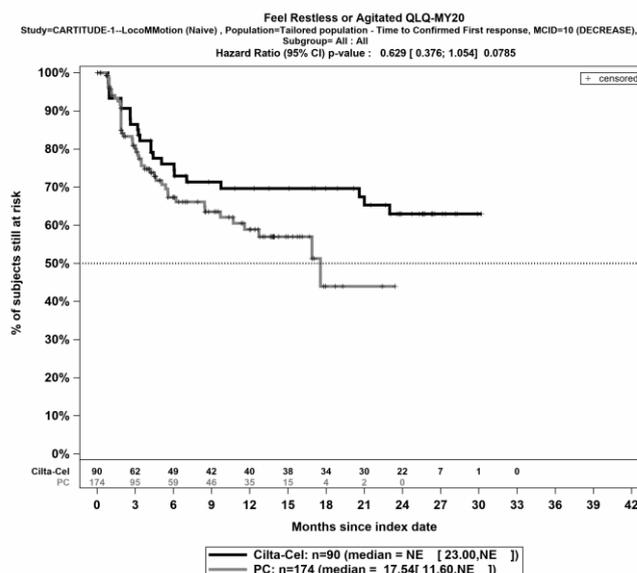
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



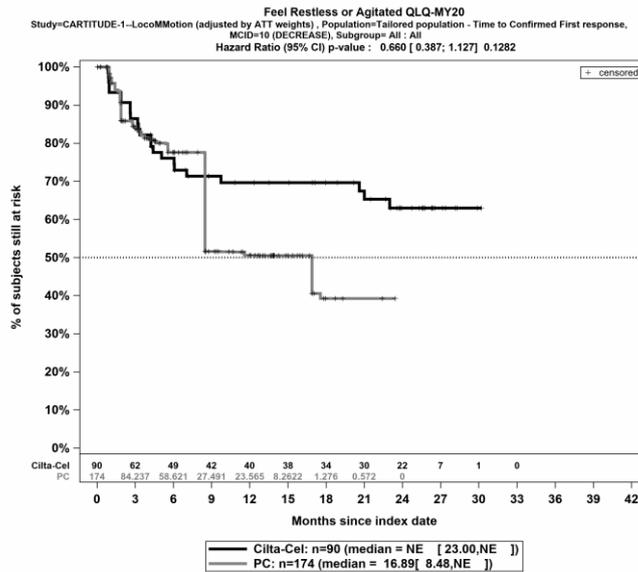
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung* \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung* \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Tabelle 4-80: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Responderanalysen (Dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	18/174 (10,3%)	NA [20,50; NA]	0,20 [0,04; 0,87] p=0,0183	0,21 [0,05; 0,91] p=0,0361	-8,10% [-13,60%; -2,70%] p=0,0035	0,07 [0,01; 0,42] p=0,0033
ATT ^c	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [20,50; NA]	0,20 [0,05; 0,91] p=0,0369	0,22 [0,05; 0,94] p=0,0413	-8,00% [-13,00%; -2,00%] p=0,0049	0,07 [0,01; 0,44] p=0,0043
Multivariable Regression ^d	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	18/174 (10,3%)	NA [20,50; NA]	0,15 [0,03; 0,91] p=0,0395	NA [NA; NA] NA ^e	-6,00% [-29,00%; 16,00%] p=0,5794	0,03 [0,00; 0,30] p=0,0034
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	12/90 (13,3%)	NA [NA; NA]	27/174 (15,5%)	NA [18,63; NA]	0,84 [0,40; 1,74] p=0,6361	0,86 [0,46; 1,61] p=0,6373	-2,20% [-11,00%; 6,70%] p=0,6285	0,48 [0,22; 1,03] p=0,0582

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
ATT ^c	12/90 (13,3%)	NA [NA; NA]	31/174 (17,8%)	NA [18,63; NA]	0,72 [0,35; 1,48] p=0,3695	0,76 [0,41; 1,40] p=0,3743	-4,00% [-13,00%; 5,00%] p=0,3499	0,34 [0,16; 0,73] p=0,0060
Multivariable Regression ^d	12/90 (13,3%)	NA [NA; NA]	27/174 (15,5%)	NA [18,63; NA]	0,93 [0,35; 2,47] p=0,8845	NA [NA; NA] NA ^e	-2,00% [-19,00%; 16,00%] p=0,8492	0,52 [0,19; 1,39] p=0,1929

a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen

c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores

d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen

Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (10,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,20 [0,04; 0,87]; p=0,0183), das Relative Risiko (RR=0,21 [0,05; 0,91]; p=0,0361) und die Risikodifferenz (RD=-8,10% [-13,60%; -2,70%]; p=0,0035) 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=0,07 [0,01; 0,42]; p=0,0033).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,20 [0,05; 0,91]; p=0,0369), das Relative Risiko (RR=0,22 [0,05; 0,94]; p=0,0413) und die Risikodifferenz (RD=-8,00% [-13,00%; -2,00%]; p=0,0049) 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=0,07 [0,01; 0,44]; p=0,0043).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (10,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR=0,15 [0,03; 0,91]; p=0,0395) ein signifikanter Unterschied. 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=0,03 [0,00; 0,30]; p=0,0034).

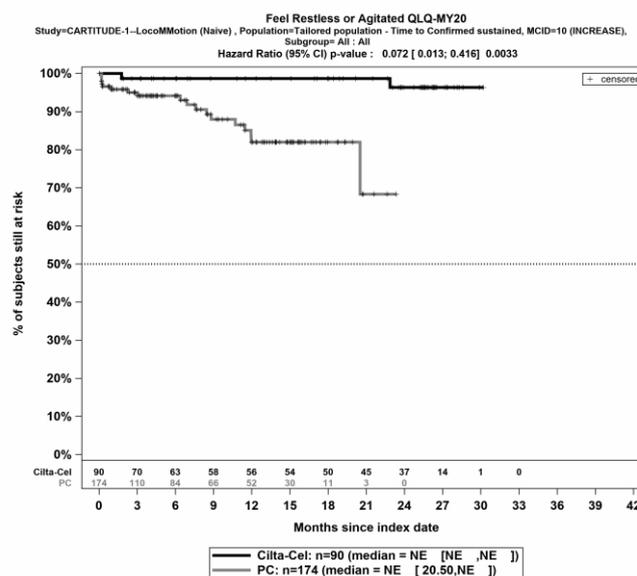
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 12 Ereignisse (13,3%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (15,5%). 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=0,48 [0,22; 1,03]; p=0,0582).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 12 Ereignisse (13,3%) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (17,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die

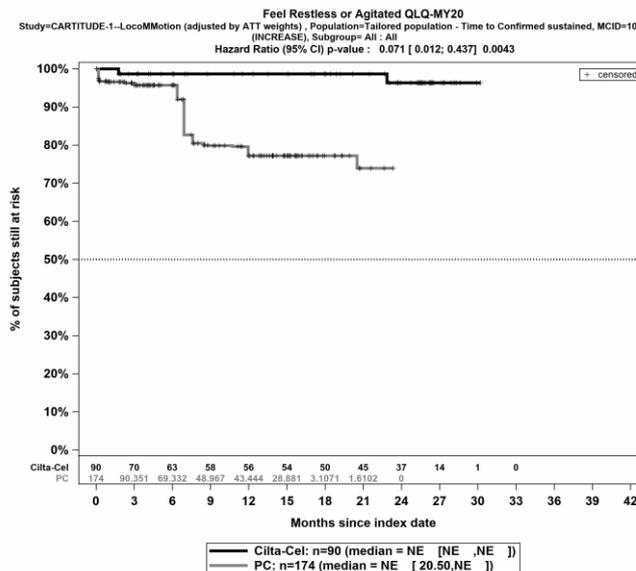
Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=0,34 [0,16; 0,73]; p=0,0060).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 12 Ereignisse (13,3%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (15,5%). Für das Odds Ratio 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=0,52 [0,19; 1,39]; p=0,1929).



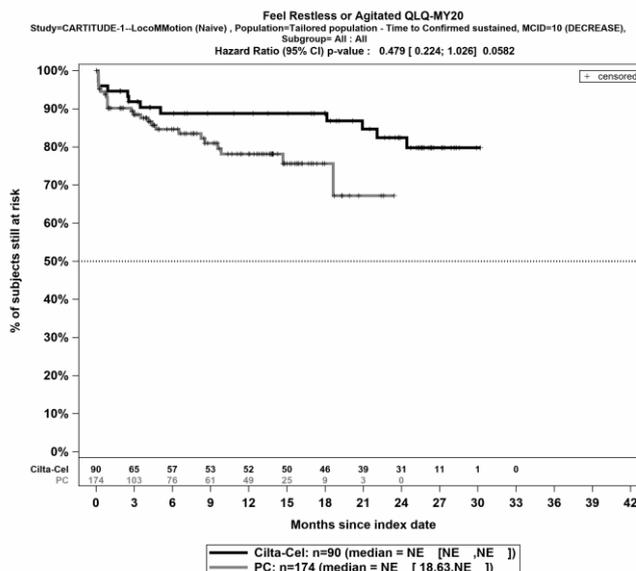
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



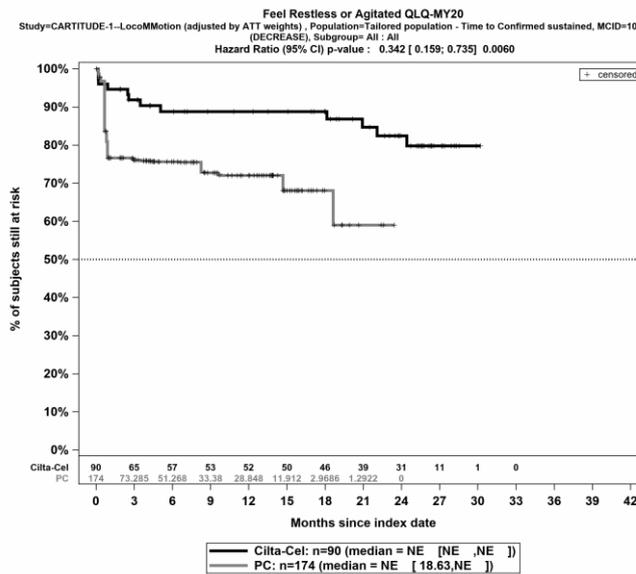
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.3 Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität – nicht randomisierte vergleichende Studien

4.3.2.2.3.3.1 EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-1	<p><i>Operationalisierung:</i></p> <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 Funktionsskalen zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) <p>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“).</p> <p>Zusätzlich bilden zwei 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 Funktionsskalen und dem Allgemeinen Gesundheitszustand unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Index-Zeitpunkt.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte:</i> Als Index-Zeitpunkt ist in der Studie CARTITUDE-1 Screening (≤ 28 Tage vor Apherese)</p>

	<p>definiert. Darauf folgen Erhebungen zu Tag 7, Tag 28, Tag 56, Tag 78 und Tag 100 nach Infusion, danach regelmäßig alle 28 Tage.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der PRO-Population durchgeführt definiert als die Population aller Studienteilnehmer (alle Patienten mit Apherese), bei denen eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte erfolgte. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies Patienten der Studienphase 2 (USA-Kohorte und Japan-Kohorte).</p> <p><i>Zensierung:</i> Sofern im Rahmen von zeitadjustierten Responderanalysen das jeweilige Responsekriterium nicht vor der letzten verfügbaren Erhebung erfüllt ist, erfolgt die Zensierung zu diesem Zeitpunkt. Verfügbare Erhebungen nach Krankheitsprogression gehen in die Analyse ein. Aufgrund des Vorliegens eines Anteiles von Patienten mit einer einmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt von über 10%, erfolgt eine Zensierung dieser Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung.</p> <p><i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 11.01.2022 (USA-Kohorte) und 28.08.2022 (Japan-Kohorte).</p>
LocoMMotion	<p><i>Operationalisierung:</i> Die Operationalisierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte:</i> Als Index-Zeitpunkt ist in der Studie LocoMMotion der Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Zyklus 1, Tag 1) definiert. Darauf folgen Erhebungen zu Zyklus 1 Tag 8 und zu Beginn jedes weiteren Zyklus bzw. nach Therapieende alle 4 Wochen.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der PRO-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, bei denen eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte erfolgte. In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle Patienten nach dem Screening, damit entspricht die PRO-Population der ITT-Population.</p> <p><i>Zensierung:</i> Die Zensierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 4. Datenschnitt vom 02.11.2021.</p>
Emulierte Zielstudie (CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion)	<p>Die Beschreibung der Operationalisierung, der Erhebungszeitpunkte, der Analyse-Population, der Zensierung und der Datenschnitte erfolgt auf Ebene der Einzelstudien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.</p> <p><i>Auswertungen:</i> Es werden zeitadjustierte Responderanalysen durchgeführt. Als Responsekriterium ist die</p>

	validierte MCID von 10 Punkten definiert. Dargestellt werden die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung, die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verbesserung. Die Auswertungen erfolgen analog zum Endpunkt EQ-5D VAS.
Abkürzungen: EORTC QLQ: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention To Treat; PRO: Patient Reported Outcome, vs: versus	

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

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

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	nein	ja	ja	nein
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; vs: versus				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label Studien, die für vergleichende Analysen im Sinne der Nachbildung einer Zielstudie herangezogen werden. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. In der Studie CARTITUDE-1 wurden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Studienphase 2 erhoben. Alle Patienten, die in der Studienphase 2 der Studie CARTITUDE-1 eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Alle Patienten, die in die Studie LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der

Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es liegt kein Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar. Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung zur Nachbildung einer Zielstudie. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *EORTC-QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* und Allgemeiner Gesundheitszustand werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes *EORTC-QLQ-C30* als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte untersucht. Die Rücklaufquoten werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten und sind für das Instrument *EORTC-QLQ-C30* in Tabelle 4-83 dargestellt.

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes EORTC-QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt

Erhebungszeitpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		
	N=90		Erhebungszeitpunkt	N=174	
	Erwartet N	Erhalten n (%)		Erwartet N	Erhalten n (%)
Screening	90	83 (92,2%)	Zyklus 1, Tag1	174	153 (87,9%)
Tag 7	90	66 (73,3%)	Zyklus 1, Tag 8	174	82 (47,1%)
Tag 28	90	66 (73,3%)	Zyklus 2, Tag1	171	104 (60,8%)
Tag 56	87	65 (74,7%)	Zyklus 3, Tag1	163	83 (50,9%)
Tag 78	86	60 (69,8%)	Zyklus 4, Tag1	152	65 (42,8%)
Tag 100	84	65 (77,4%)	Zyklus 5, Tag1	149	48 (32,2%)
Tag 128	84	54 (64,3%)	Zyklus 6, Tag1	141	47 (33,3%)
Tag 156	84	50 (59,5%)	Zyklus 7, Tag1	132	38 (28,8%)
Tag 184	81	54 (66,7%)	Zyklus 8, Tag1	120	35 (29,2%)
Tag 212	80	47 (58,8%)	Zyklus 9, Tag1	112	32 (28,6%)
Tag 240	80	44 (55,0%)	Zyklus 10, Tag1	108	28 (25,9%)
Tag 268	80	49 (61,3%)	Zyklus 11, Tag1	106	23 (21,7%)

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

Tag 296	79	50 (63,3%)	Zyklus 12, Tag1	102	21 (20,6%)
Tag 324	78	50 (64,1%)	Zyklus 13, Tag1	99	17 (17,2%)
Tag 352	77	45 (58,4%)	Zyklus 14, Tag1	98	15 (15,3%)
Tag 380	76	40 (52,6%)	Zyklus 15, Tag1	95	16 (16,8%)
Tag 408	76	42 (55,3%)	Zyklus 16, Tag1	93	13 (14,0%)
Tag 436	75	38 (50,7%)	Zyklus 17, Tag1	92	10 (10,9%)
Tag 464	74	38 (51,4%)	Zyklus 18, Tag1	90	8 (8,9%)
Tag 492	73	38 (52,1%)	Zyklus 19, Tag1	88	4 (4,5%)
Tag 520	72	29 (40,3%)	Zyklus 20, Tag1	87	6 (6,9%)
Tag 548	71	29 (40,8%)	Zyklus 21, Tag1	86	3 (3,5%)
Tag 576	70	26 (37,1%)	Zyklus 22, Tag1	85	1 (1,2%)
Tag 604	70	32 (45,7%)	Zyklus 23, Tag1	84	1 (1,2%)
Tag 632	69	33 (47,8%)	Zyklus 24, Tag1	83	0 (0,0%)
Tag 660	69	30 (43,5%)			
Tag 688	68	33 (48,5%)			
Tag 716	67	35 (52,2%)			
Tag 744	67	27 (40,3%)			
Tag 772	67	30 (44,8%)			
Tag 800	64	22 (34,4%)			
Tag 828	64	11 (17,2%)			
Tag 856	64	5 (7,8%)			
Tag 884	64	2 (3,1%)			
Tag 912	64	2 (3,1%)			

Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

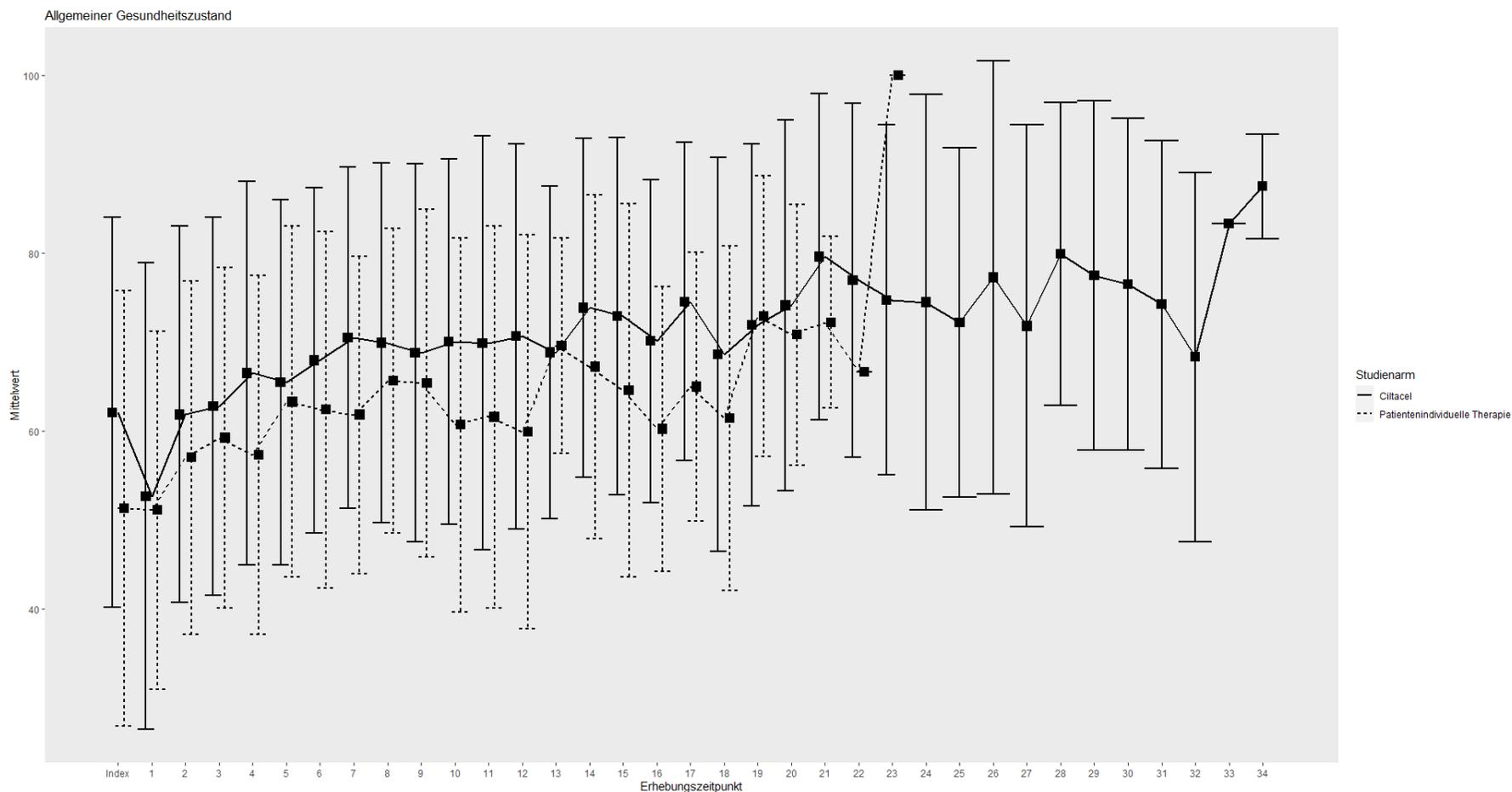
Zum Index-Zeitpunkt liegt die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen über 80% (92,2% in CARTITUDE-1, 87,9% in LocoMMotion). In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten in den Folgerhebungen unterhalb von 80%. In der Studie CARTITUDE-1 besteht die Limitation, dass nicht alle eingeschlossenen Patienten eine Infusion mit Ciltacel erhalten haben. Es kann angenommen werden, dass dies die Rücklaufquote beeinträchtigt. Des Weiteren endet gemäß Studienprotokoll die enge Monitorierung der Patienten zu Tag 100 nach Infusion, was einen weiteren Rückgang der Rücklaufquote zur Folge hat. Bis ungefähr ein Jahr nach Infusion kann eine Rücklaufquote von ungefähr 60% aufrechterhalten werden. Da es sich

bei der Studie LocoMMotion um eine nicht-interventionelle Studie handelt, ist ein früher Rückgang der Rücklaufquoten erwartbar. Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote und zudem ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* als hoch eingestuft.

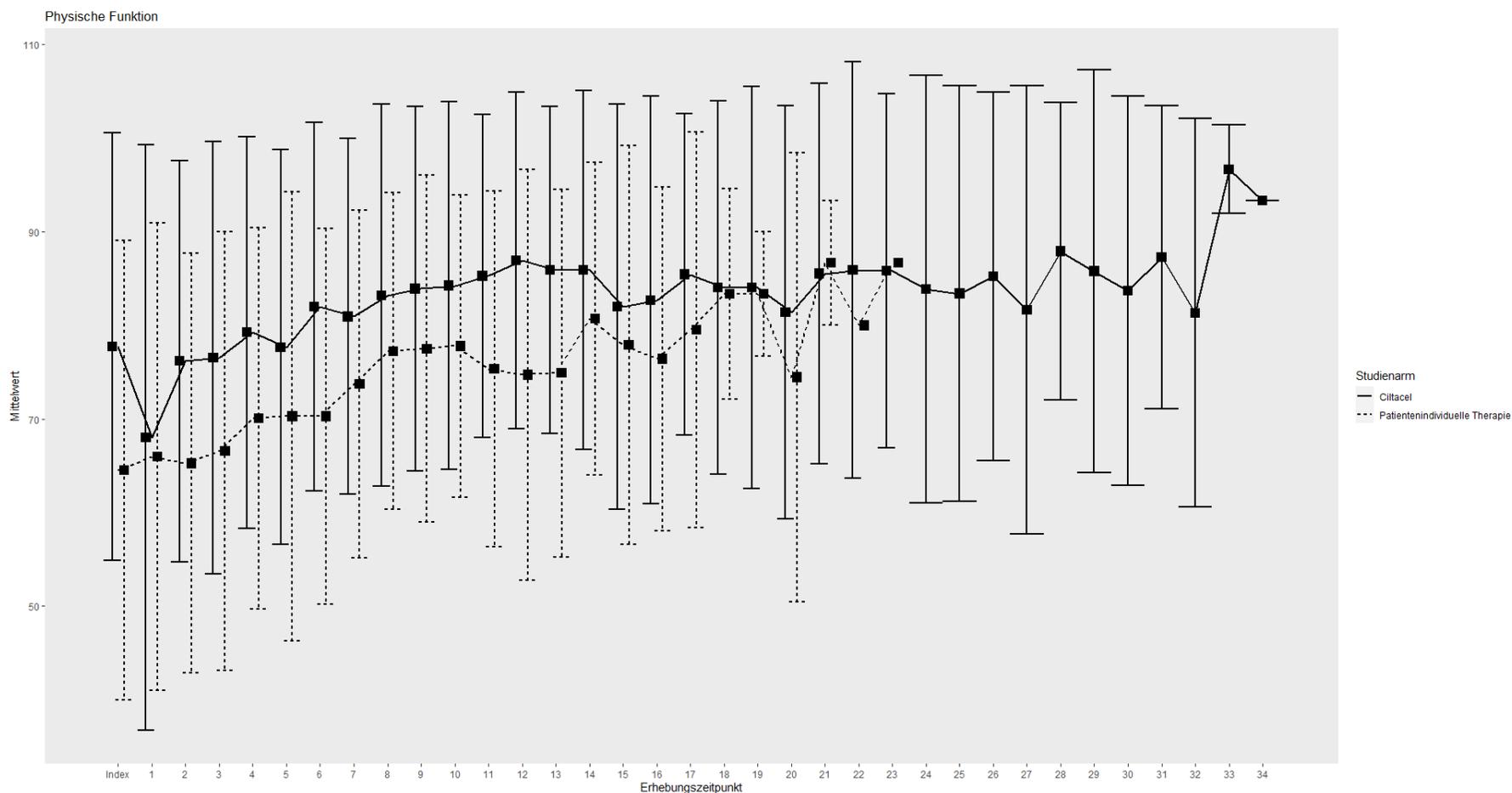
Die Responderanalyse zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung ist im Kontext der zur bewertenden CAR-T-Zelltherapie Ciltacel mit Limitationen verbunden. Ereignissen in der frühen Phase der Beobachtung wird ein unverhältnismäßig großes Gewicht beigemessen und entsprechend fokussiert die Analyse kurzfristige Veränderungen infolge der Infusion. Aufgrund des Vergleichs einer einmaligen Infusion gegenüber der dauerhaften Verabreichung der Vergleichstherapien in der Studie LocoMMotion ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist. Die bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren. Die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung zielt darauf ab, nachhaltige Veränderungen abzubilden. Aufgrund der insbesondere in späteren Erhebungen der Studie LocoMMotion sehr geringen Rücklaufquoten und den Unterschieden in der Beobachtungsdauer ist diese Auswertung jedoch als verzerrt einzuordnen.

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.



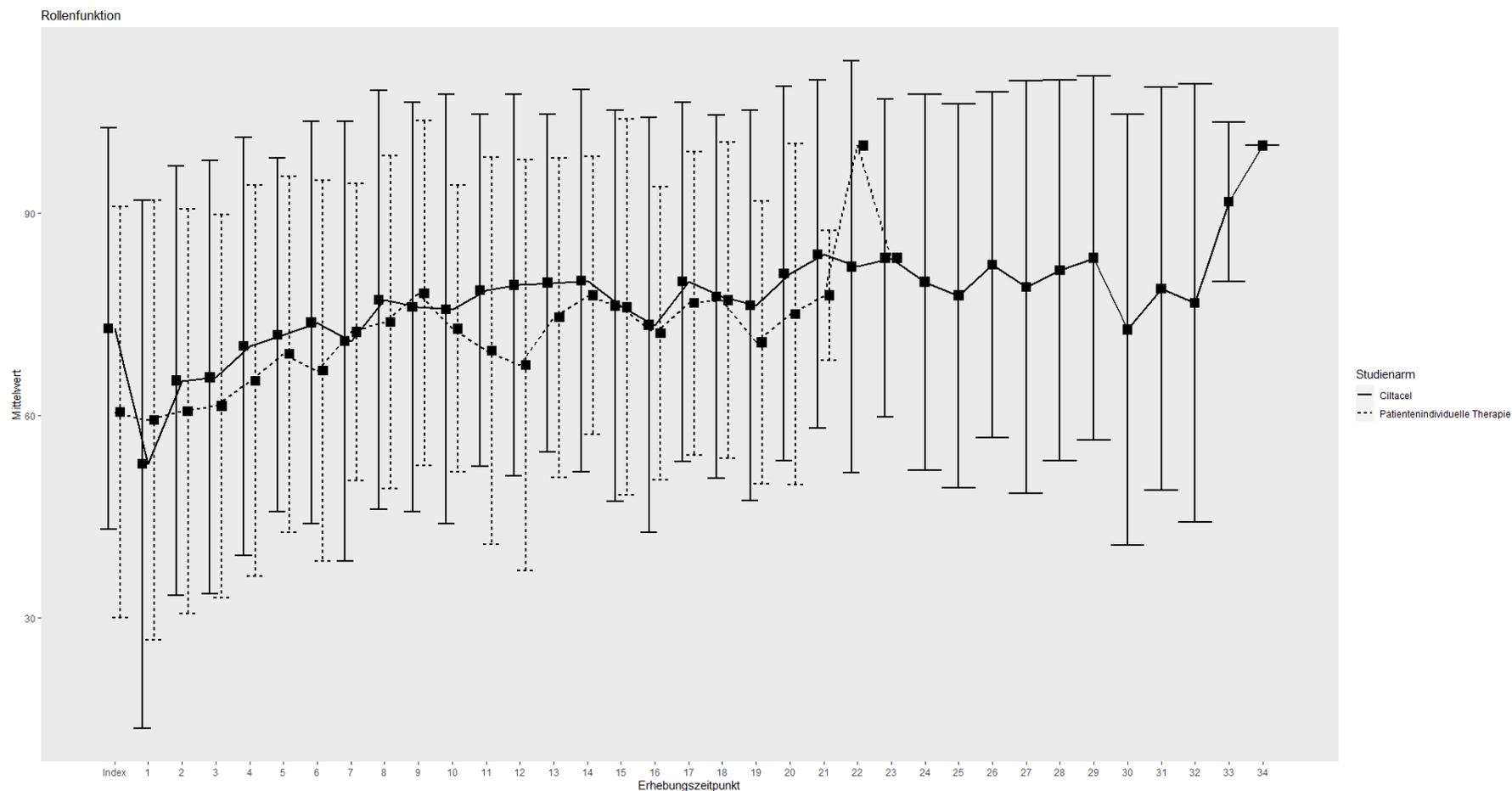
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-167: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion



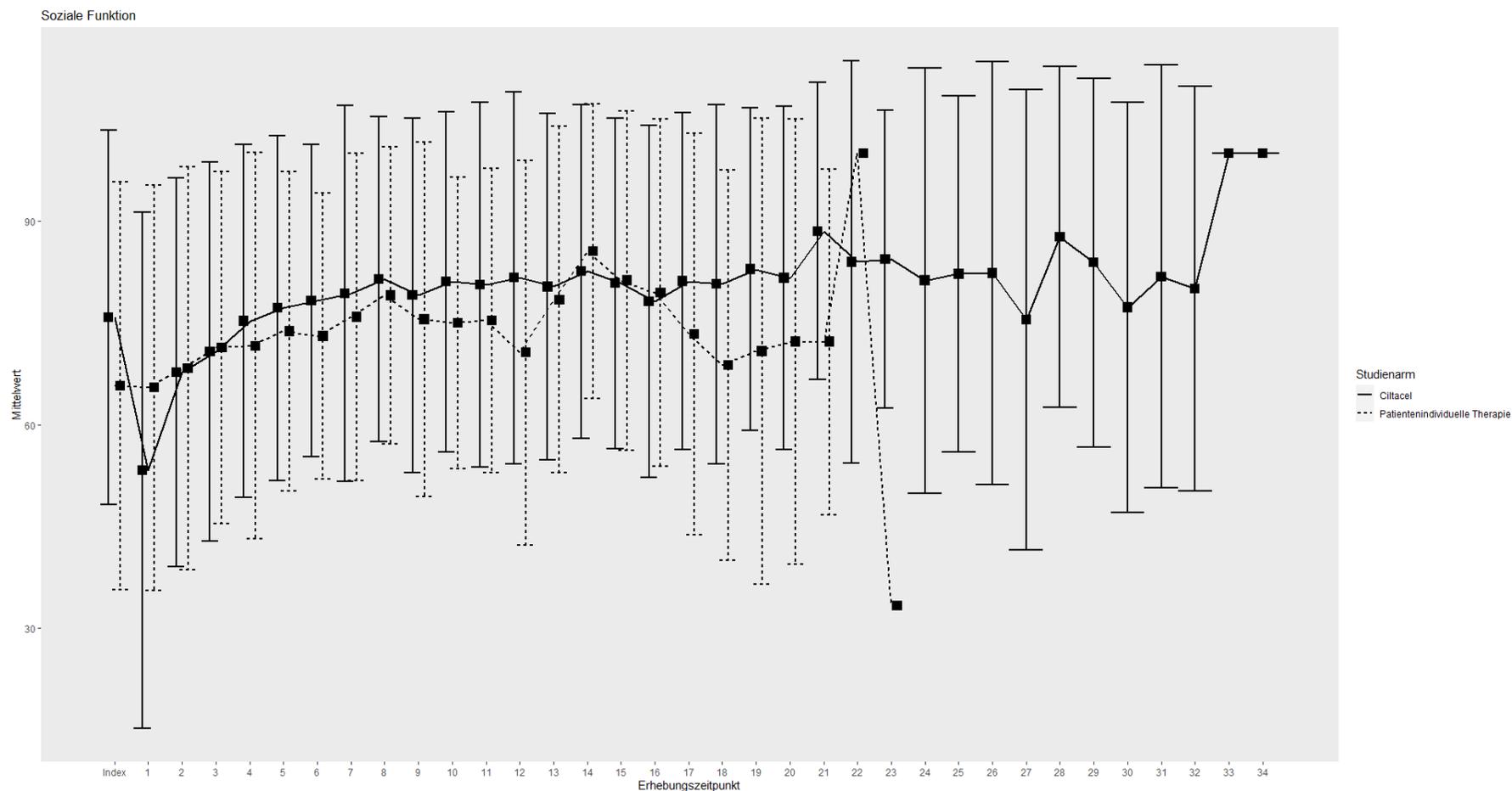
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-168: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen – Physische Funktion* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion



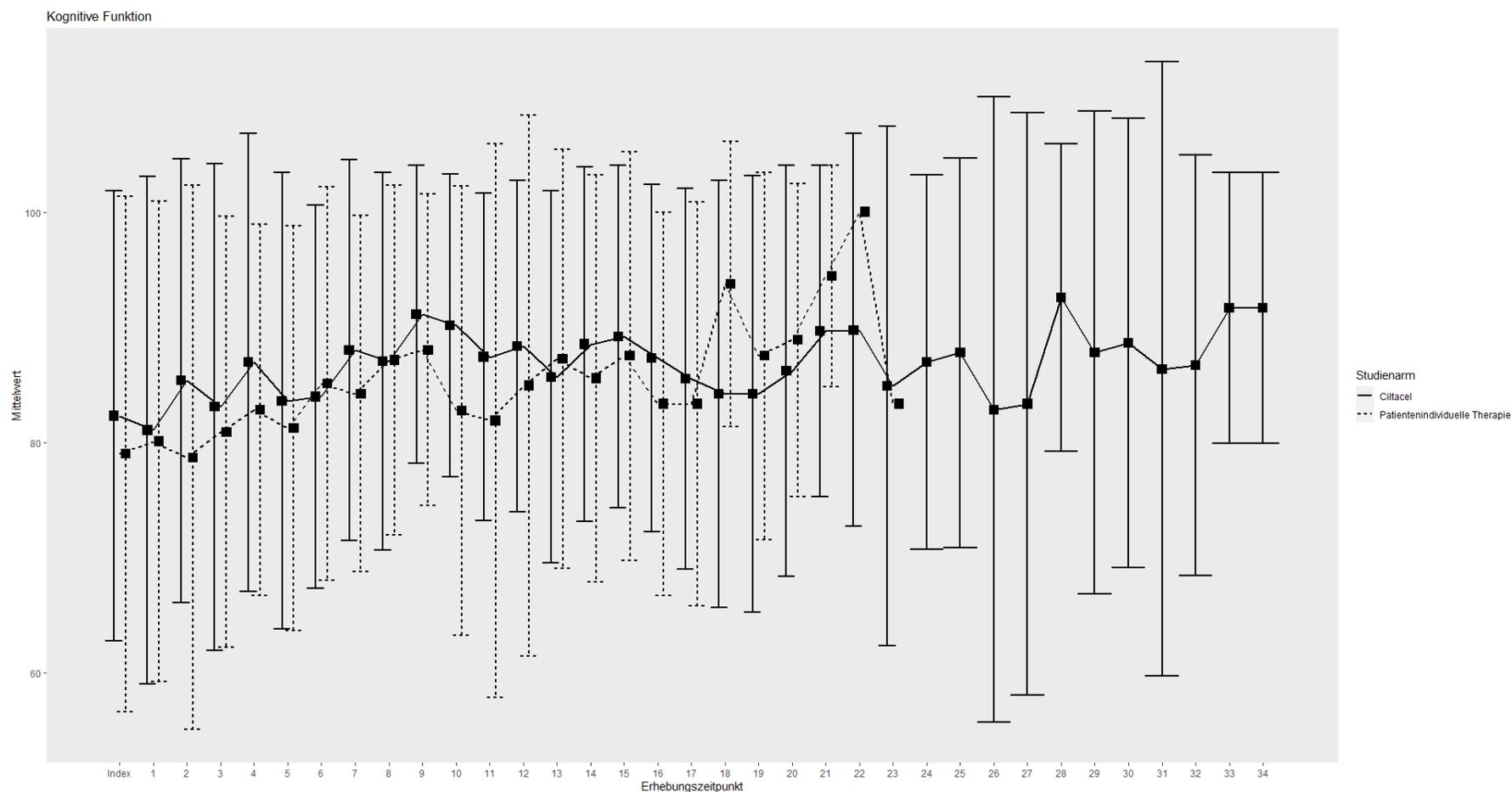
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-169: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen – Rollenfunktion* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion



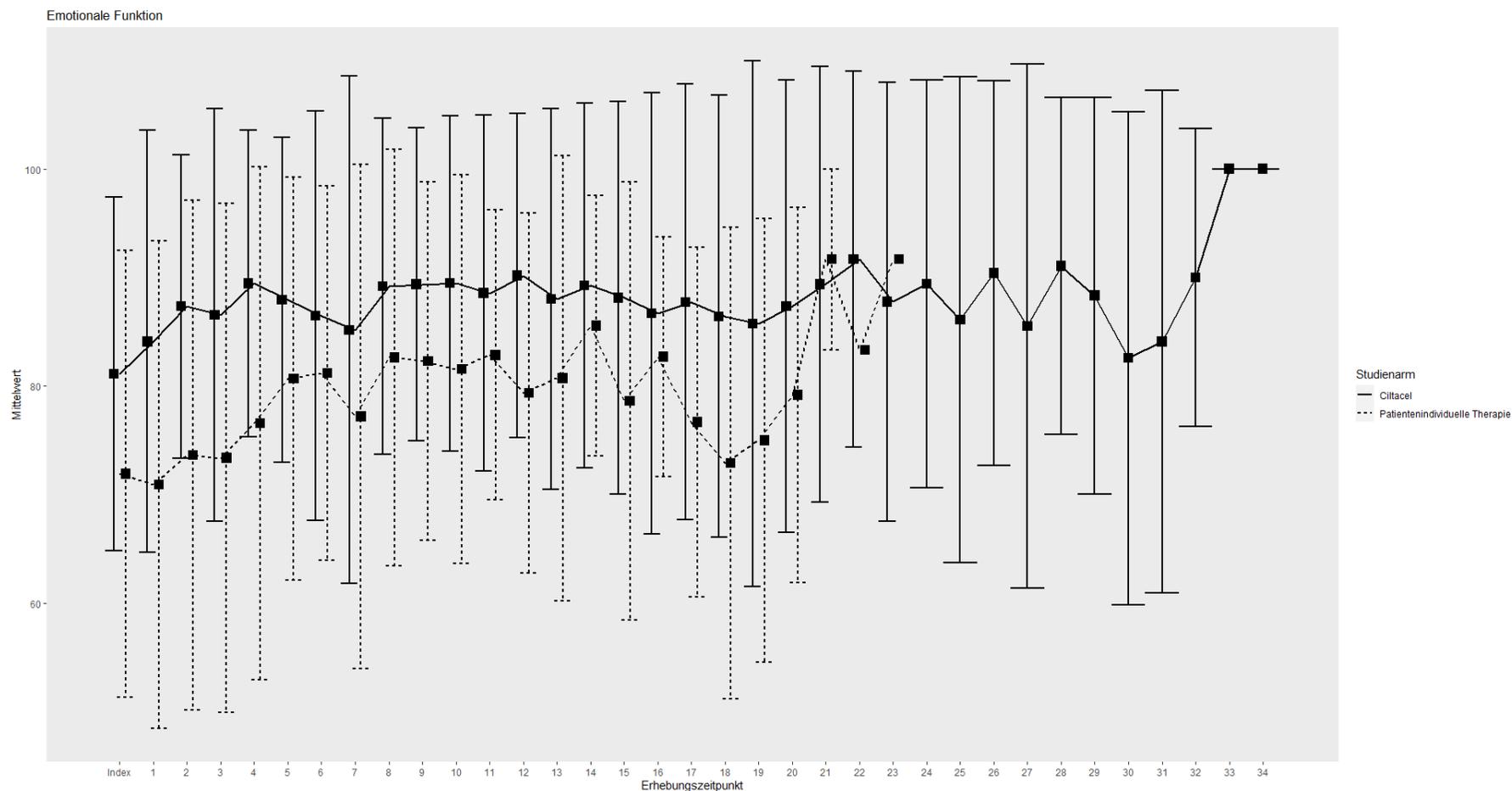
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-170: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen – Soziale Funktion* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-171: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen – Kognitive Funktion* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-172: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen – Emotionale Funktion* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Tabelle 4-84: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - Erste Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	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								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	44/90 (48,9%)	5,16 [2,60; 19,88]	71/174 (40,8%)	4,67 [2,79; NA]	1,39 [0,83; 2,32] p=0,2101	1,20 [0,91; 1,58] p=0,2007	8,10% [-4,60%; 20,70%] p=0,2103	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8363
ATT ^c	44/90 (48,9%)	5,16 [2,60; 19,88]	42/174 (24,1%)	NA [NA; NA]	2,98 [1,74; 5,12] p<0,0001	2,01 [1,44; 2,82] p<0,0001	25,00% [13,00%; 37,00%] p<0,0001	1,64 [1,07; 2,52] p=0,0226
Multivariable Regression ^d	44/90 (48,9%)	5,16 [2,60; 19,88]	71/174 (40,8%)	4,67 [2,79; NA]	2,52 [1,23; 5,19] p=0,0119	2,26 [0,72; 7,10] p=0,1596	17,00% [-1,00%; 33,00%] p=0,0566	1,70 [1,03; 2,81] p=0,0371
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	32/90 (35,6%)	NA [9,00; NA]	68/174 (39,1%)	5,95 [3,65; NA]	0,86 [0,51; 1,46] p=0,5764	0,91 [0,65; 1,27] p=0,5795	-3,50% [-15,80%; 8,70%] p=0,5731	0,67 [0,44; 1,02] p=0,0644
ATT ^c	32/90 (35,6%)	NA [9,00; NA]	29/174 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,53; 4,96] p=0,0007	2,13 [1,38; 3,29] p=0,0006	19,00% [7,00%; 30,00%] p=0,0011	1,51 [0,91; 2,51] p=0,1073

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	32/90 (35,6%)	NA [9,00; NA]	68/174 (39,1%)	5,95 [3,65; NA]	1,90 [0,91; 3,99] p=0,0897	2,00 [0,65; 6,14] p=0,2188	10,00% [-7,00%; 28,00%] p=0,2456	1,35 [0,76; 2,40] p=0,3133
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	34/90 (37,8%)	NA [3,29; NA]	67/174 (38,5%)	6,50 [2,79; NA]	0,97 [0,57; 1,64] p=0,9083	0,98 [0,71; 1,36] p=0,9083	-0,70% [-13,10%; 11,60%] p=0,9080	0,81 [0,54; 1,23] p=0,3324
ATT ^c	34/90 (37,8%)	NA [3,29; NA]	39/174 (22,4%)	NA [13,60; NA]	2,10 [1,21; 3,66] p=0,0089	1,68 [1,15; 2,47] p=0,0077	15,00% [4,00%; 27,00%] p=0,0107	1,26 [0,79; 1,99] p=0,3325
Multivariable Regression ^d	34/90 (37,8%)	NA [3,29; NA]	67/174 (38,5%)	6,50 [2,79; NA]	1,61 [0,80; 3,26] p=0,1858	1,96 [0,64; 5,97] p=0,2320	11,00% [-6,00%; 27,00%] p=0,2130	1,33 [0,76; 2,33] p=0,3177
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	32/90 (35,6%)	NA [9,07; NA]	72/174 (41,4%)	4,76 [2,79; NA]	0,78 [0,46; 1,32] p=0,3596	0,86 [0,62; 1,20] p=0,3671	-5,80% [-18,10%; 6,50%] p=0,3535	0,61 [0,40; 0,94] p=0,0255

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
ATT ^c	32/90 (35,6%)	NA [9,07; NA]	53/174 (30,5%)	NA [2,76; NA]	1,25 [0,73; 2,15] p=0,4106	1,16 [0,81; 1,66] p=0,4057	5,00% [-7,00%; 17,00%] p=0,4153	0,72 [0,47; 1,13] p=0,1575
Multivariable Regression ^d	32/90 (35,6%)	NA [9,07; NA]	72/174 (41,4%)	4,76 [2,79; NA]	0,92 [0,46; 1,85] p=0,8158	1,63 [0,54; 4,92] p=0,3755	-4,00% [-21,00%; 13,00%] p=0,6629	0,59 [0,33; 1,04] p=0,0685
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	39/90 (43,3%)	5,88 [2,63; NA]	60/174 (34,5%)	NA [4,86; NA]	1,45 [0,86; 2,45] p=0,1599	1,26 [0,92; 1,72] p=0,1521	8,90% [-3,60%; 21,30%] p=0,1631	1,29 [0,86; 1,94] p=0,2131
ATT ^c	39/90 (43,3%)	5,88 [2,63; NA]	51/174 (29,3%)	10,61 [10,61; 10,61]	1,86 [1,09; 3,15] p=0,0220	1,49 [1,07; 2,07] p=0,0190	14,00% [2,00%; 26,00%] p=0,0236	1,32 [0,87; 2,01] p=0,1911
Multivariable Regression ^d	39/90 (43,3%)	5,88 [2,63; NA]	60/174 (34,5%)	NA [4,86; NA]	1,66 [0,82; 3,37] p=0,1612	2,23 [0,69; 7,23] p=0,1764	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,42 [0,83; 2,42] p=0,1987
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^b	36/90 (40,0%)	19,88 [2,53; NA]	64/174 (36,8%)	8,61 [4,60; NA]	1,15 [0,68; 1,93] p=0,6100	1,09 [0,79; 1,50] p=0,6067	3,20% [-9,20%; 15,60%] p=0,6110	1,00 [0,66; 1,51] p=0,9973
ATT ^c	36/90 (40,0%)	19,88 [2,53; NA]	58/174 (33,3%)	5,58 [2,76; NA]	1,32 [0,78; 2,23] p=0,3037	1,19 [0,86; 1,65] p=0,2969	6,00% [-6,00%; 19,00%] p=0,3077	0,89 [0,58; 1,35] p=0,5741
Multivariable Regression ^d	36/90 (40,0%)	19,88 [2,53; NA]	64/174 (36,8%)	8,61 [4,60; NA]	1,22 [0,60; 2,47] p=0,5773	1,91 [0,61; 6,00] p=0,2603	3,00% [-13,00%; 19,00%] p=0,7073	1,10 [0,62; 1,93] p=0,7490

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 44 Ereignisse (48,9%) und im Kontrollarm 71 Ereignisse (40,8%). 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 5,16 Monate im Behandlungsarm und 4,67 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,71; 1,52]; p=0,8363).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 44 Ereignisse (48,9%) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (24,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,98 [1,74; 5,12]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,01 [1,44; 2,82]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=25,00% [13,00%; 37,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,16 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,64 [1,07; 2,52]; p=0,0226).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 44 Ereignisse (48,9%) und im Kontrollarm 71 Ereignisse (40,8%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,52 [1,23; 5,19]; p=0,0119). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,16 Monate im Behandlungsarm und 4,67 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,70 [1,03; 2,81]; p=0,0371).

Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 32 Ereignisse (35,6%) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (39,1%). 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 5,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,44; 1,02]; p=0,0644).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 32 Ereignisse (35,6%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (16,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds

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

Ratio (OR=2,75 [1,53; 4,96]; p=0,0007), das Relative Risiko (RR=2,13 [1,38; 3,29]; p=0,0006) und die Risikodifferenz (RD=19.00% [7.00%; 30.00%]; p=0,0011) 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=1,51 [0,91; 2,51]; p=0,1073).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 32 Ereignisse (35,6%) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (39,1%). 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 5,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,35 [0,76; 2,40]; p=0,3133).

Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 34 Ereignisse (37,8%) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (38,5%). 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 6,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,54; 1,23]; p=0,3324).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 34 Ereignisse (37,8%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (22,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,10 [1,21; 3,66]; p=0,0089), das Relative Risiko (RR=1,68 [1,15; 2,47]; p=0,0077) und die Risikodifferenz (RD=15.00% [4.00%; 27.00%]; p=0,0107) 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=1,26 [0,79; 1,99]; p=0,3325).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 34 Ereignisse (37,8%) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (38,5%). 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 6,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,76; 2,33]; p=0,3177).

Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 32 Ereignisse (35,6%) und im Kontrollarm 72 Ereignisse (41,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 4,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=0,61 [0,40; 0,94]; p=0,0255).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 32 Ereignisse (35,6%) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (30,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,47; 1,13]; p=0,1575).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 32 Ereignisse (35,6%) und im Kontrollarm 72 Ereignisse (41,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 4,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,33; 1,04]; p=0,0685).

Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 39 Ereignisse (43,3%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (34,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,88 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,86; 1,94]; p=0,2131).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 39 Ereignisse (43,3%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (29,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,86 [1,09; 3,15]; p=0,0220), das Relative Risiko (RR=1,49 [1,07; 2,07]; p=0,0190) und die Risikodifferenz (RD=14.00% [2.00%; 26.00%]; p=0,0236) signifikante Unterschiede.

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

Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,88 Monate im Behandlungsarm und 10,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,87; 2,01]; p=0,1911).

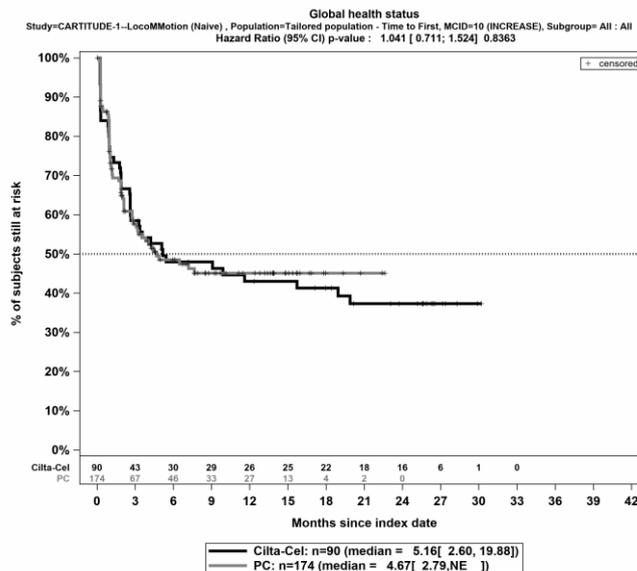
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 39 Ereignisse (43,3%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (34,5%). Für das Odds Ratio und das Relative Risiko ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,88 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,42 [0,83; 2,42]; p=0,1987).

Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 36 Ereignisse (40,0%) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (36,8%). 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 19,88 Monate im Behandlungsarm und 8,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,66; 1,51]; p=0,9973).

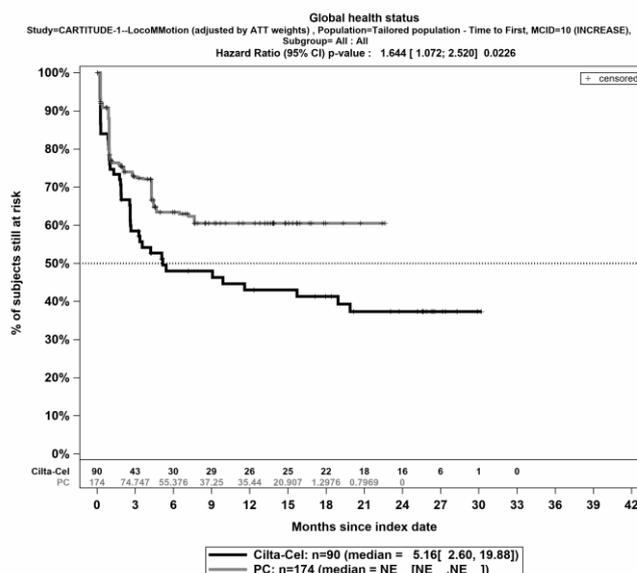
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 36 Ereignisse (40,0%) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (33,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 19,88 Monate im Behandlungsarm und 5,58 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,58; 1,35]; p=0,5741).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 36 Ereignisse (40,0%) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (36,8%). 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 19,88 Monate im Behandlungsarm und 8,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,62; 1,93]; p=0,7490).



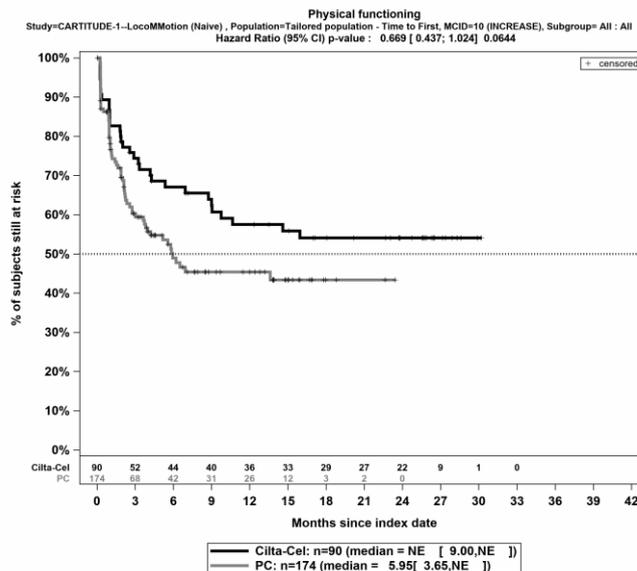
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



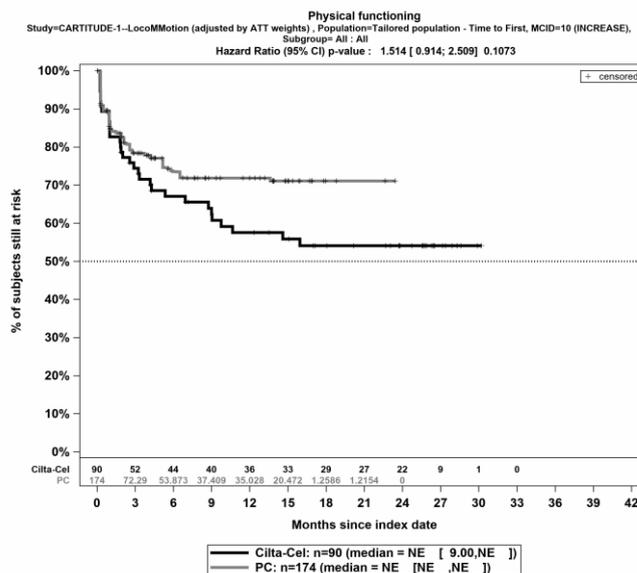
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



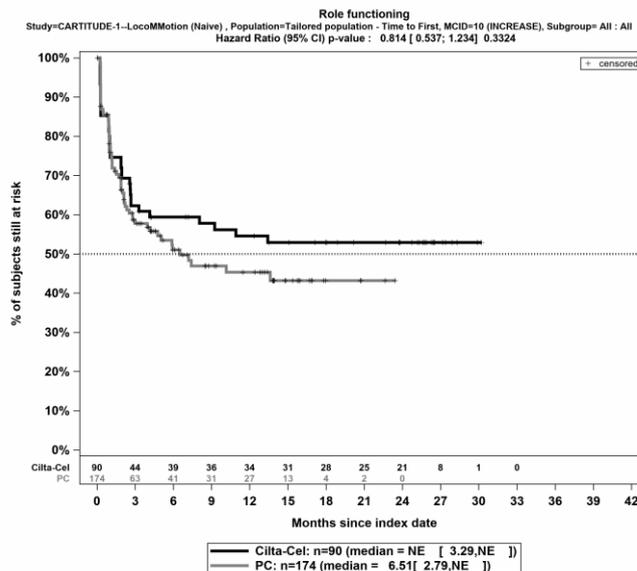
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



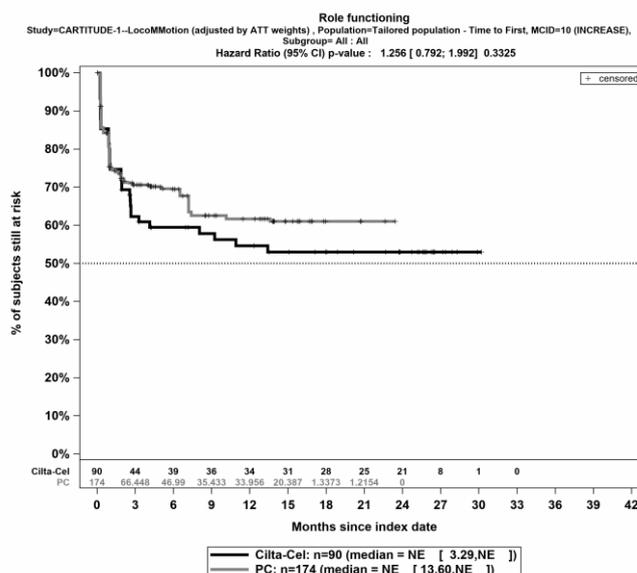
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



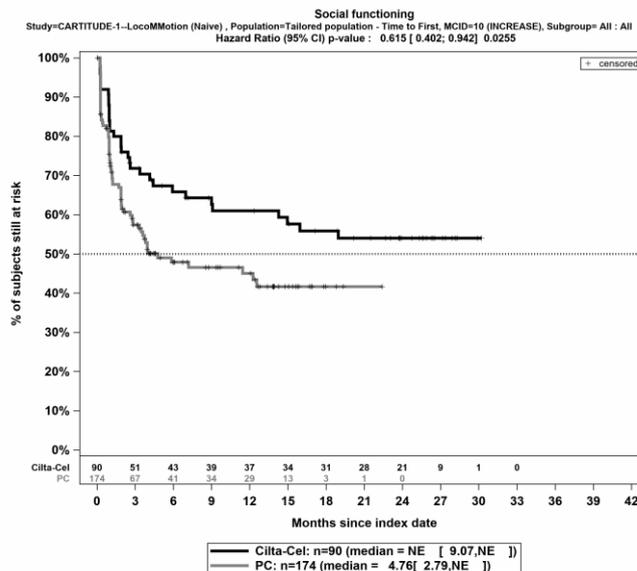
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



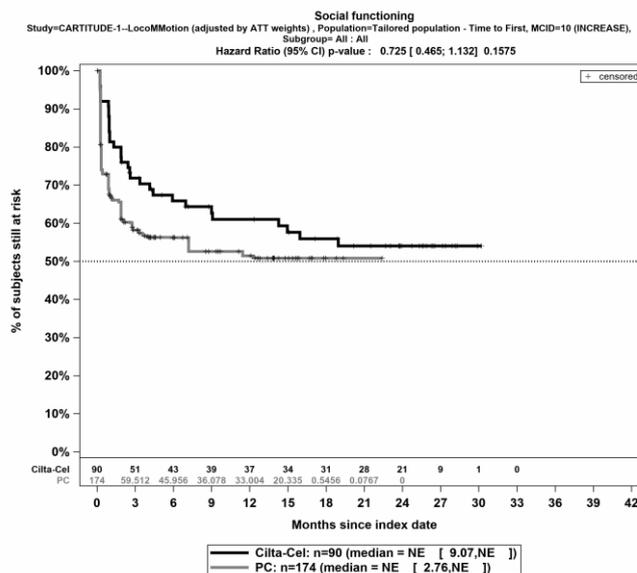
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



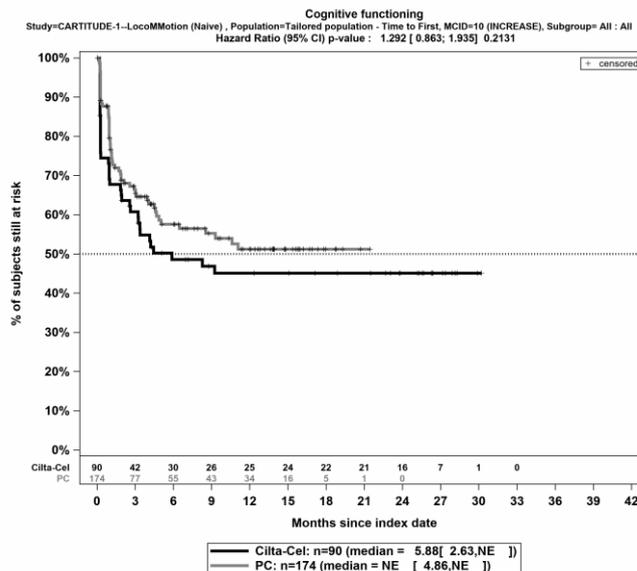
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier Kurven für *Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



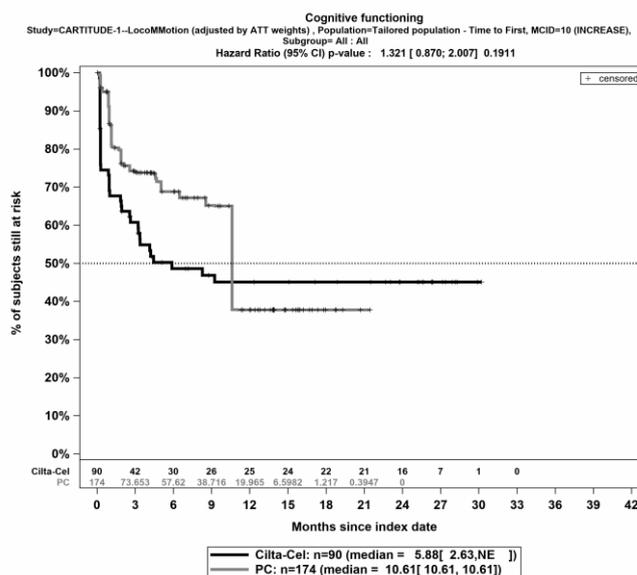
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier Kurven für *Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



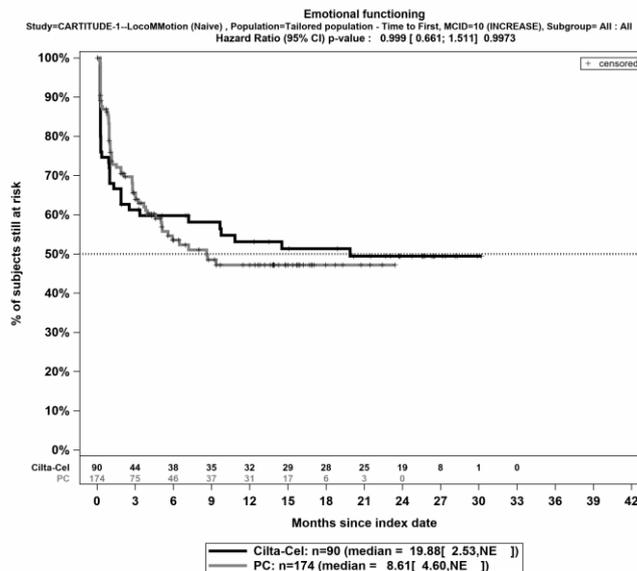
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



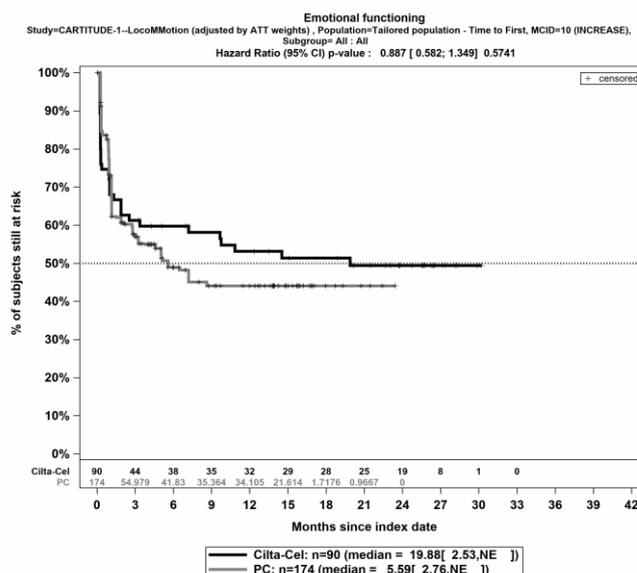
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier Kurven für *Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier Kurven für *Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - Erste Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	45/90 (50,0%)	3,02 [0,95; 20,60]	79/174 (45,4%)	5,09 [3,25; 7,42]	1,20 [0,72; 2,00] p=0,4788	1,10 [0,85; 1,43] p=0,4724	4,60% [-8,10%; 17,30%] p=0,4782	1,14 [0,78; 1,65] p=0,5033
ATT ^c	45/90 (50,0%)	3,02 [0,95; 20,60]	78/174 (44,8%)	1,35 [0,95; 2,96]	1,24 [0,74; 2,06] p=0,4145	1,12 [0,86; 1,46] p=0,4076	5,00% [-7,00%; 18,00%] p=0,4145	0,77 [0,53; 1,12] p=0,1656
Multivariable Regression ^d	45/90 (50,0%)	3,02 [0,95; 20,60]	79/174 (45,4%)	5,09 [3,25; 7,42]	0,92 [0,47; 1,82] p=0,8171	1,64 [0,55; 4,88] p=0,3689	-3,00% [-19,00%; 13,00%] p=0,7138	0,79 [0,47; 1,34] p=0,3861
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	52/90 (57,8%)	2,56 [0,92; 10,81]	77/174 (44,3%)	6,04 [3,71; 9,76]	1,72 [1,03; 2,88] p=0,0375	1,31 [1,02; 1,67] p=0,0314	13,50% [0,90%; 26,10%] p=0,0353	1,30 [0,91; 1,87] p=0,1488

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	52/90 (57,8%)	2,56 [0,92; 10,81]	68/174 (39,1%)	2,76 [1,87; 5,55]	2,13 [1,27; 3,58] p=0,0042	1,48 [1,14; 1,91] p=0,0028	19,00% [6,00%; 31,00%] p=0,0035	1,12 [0,77; 1,63] p=0,5464
Multivariable Regression ^d	52/90 (57,8%)	2,56 [0,92; 10,81]	77/174 (44,3%)	6,04 [3,71; 9,76]	1,54 [0,78; 3,07] p=0,2170	1,84 [0,63; 5,41] p=0,2592	10,00% [-6,00%; 26,00%] p=0,2217	1,18 [0,71; 1,94] p=0,5273
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation)								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	53/90 (58,9%)	0,95 [0,26; 1,91]	89/174 (51,1%)	2,63 [1,91; 5,55]	1,37 [0,82; 2,29] p=0,2327	1,15 [0,92; 1,44] p=0,2208	7,70% [-4,90%; 20,30%] p=0,2282	1,34 [0,95; 1,88] p=0,0988
ATT ^c	53/90 (58,9%)	0,95 [0,26; 1,91]	72/174 (41,4%)	2,37 [1,81; 4,27]	2,02 [1,20; 3,38] p=0,0079	1,42 [1,11; 1,81] p=0,0056	17,00% [5,00%; 30,00%] p=0,0067	1,34 [0,93; 1,91] p=0,1128
Multivariable Regression ^d	53/90 (58,9%)	0,95 [0,26; 1,91]	89/174 (51,1%)	2,63 [1,91; 5,55]	1,56 [0,79; 3,11] p=0,2038	2,09 [0,68; 6,41] p=0,1911	13,00% [-3,00%; 29,00%] p=0,1169	1,44 [0,90; 2,28] p=0,1271
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^b	51/90 (56,7%)	0,89 [0,26; 3,29]	91/174 (52,3%)	2,96 [2,37; 5,58]	1,19 [0,71; 1,99] p=0,5007	1,08 [0,86; 1,36] p=0,4938	4,40% [-8,30%; 17,00%] p=0,4984	1,22 [0,86; 1,73] p=0,2721
ATT ^c	51/90 (56,7%)	0,89 [0,26; 3,29]	85/174 (48,9%)	2,10 [1,15; 2,43]	1,37 [0,82; 2,28] p=0,2300	1,16 [0,92; 1,47] p=0,2189	8,00% [-5,00%; 20,00%] p=0,2268	1,05 [0,73; 1,49] p=0,8049
Multivariable Regression ^d	51/90 (56,7%)	0,89 [0,26; 3,29]	91/174 (52,3%)	2,96 [2,37; 5,58]	0,88 [0,45; 1,74] p=0,7205	1,60 [0,55; 4,63] p=0,3800	-3,00% [-19,00%; 12,00%] p=0,6807	0,95 [0,60; 1,49] p=0,8105
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	41/90 (45,6%)	5,55 [1,87; NA]	82/174 (47,1%)	6,01 [2,96; 8,31]	0,94 [0,56; 1,56] p=0,8087	0,97 [0,73; 1,27] p=0,8093	-1,60% [-14,30%; 11,10%] p=0,8082	0,87 [0,59; 1,28] p=0,4803
ATT ^c	41/90 (45,6%)	5,55 [1,87; NA]	61/174 (35,1%)	14,69 [7,03; 18,59]	1,56 [0,93; 2,62] p=0,0931	1,30 [0,96; 1,77] p=0,0859	11,00% [-2,00%; 23,00%] p=0,0950	0,98 [0,65; 1,47] p=0,9130

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	41/90 (45,6%)	5,55 [1,87; NA]	82/174 (47,1%)	6,01 [2,96; 8,31]	1,03 [0,52; 2,03] p=0,9321	1,82 [0,60; 5,50] p=0,2815	1,00% [-15,00%; 17,00%] p=0,9130	0,86 [0,52; 1,42] p=0,5467
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	26/90 (28,9%)	NA [26,51; NA]	76/174 (43,7%)	7,39 [4,27; 9,36]	0,52 [0,30; 0,90] p=0,0196	0,66 [0,46; 0,95] p=0,0266	-14,80% [-26,70%; -2,90%] p=0,0150	0,43 [0,27; 0,69] p=0,0004
ATT ^c	26/90 (28,9%)	NA [26,51; NA]	69/174 (39,7%)	9,53 [4,37; 17,05]	0,62 [0,36; 1,07] p=0,0871	0,73 [0,50; 1,06] p=0,0973	-11,00% [-23,00%; 1,00%] p=0,0768	0,38 [0,23; 0,61] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	26/90 (28,9%)	NA [26,51; NA]	76/174 (43,7%)	7,39 [4,27; 9,36]	0,44 [0,21; 0,90] p=0,0242	1,13 [0,35; 3,63] p=0,8337	-17,00% [-33,00%; -2,00%] p=0,0288	0,36 [0,20; 0,66] p=0,0010

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

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

Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 45 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 79 Ereignisse (45,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,02 Monate im Behandlungsarm und 5,09 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,78; 1,65]; p=0,5033).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 45 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 78 Ereignisse (44,8%). 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 3,02 Monate im Behandlungsarm und 1,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,53; 1,12]; p=0,1656).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 45 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 79 Ereignisse (45,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,02 Monate im Behandlungsarm und 5,09 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,47; 1,34]; p=0,3861).

Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 52 Ereignisse (57,8%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (44,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,72 [1,03; 2,88]; p=0,0375), das Relative Risiko (RR=1,31 [1,02; 1,67]; p=0,0314) und die Risikodifferenz (RD=13,50% [0,90%; 26,10%]; p=0,0353) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,56 Monate im Behandlungsarm und 6,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,30 [0,91; 1,87]; p=0,1488).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 52 Ereignisse (57,8%) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (39,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds

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

Ratio (OR=2,13 [1,27; 3,58]; p=0,0042), das Relative Risiko (RR=1,48 [1,14; 1,91]; p=0,0028) und die Risikodifferenz (RD=19.00% [6.00%; 31.00%]; p=0,0035) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,56 Monate im Behandlungsarm und 2,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,77; 1,63]; p=0,5464).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 52 Ereignisse (57,8%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (44,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,56 Monate im Behandlungsarm und 6,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,71; 1,94]; p=0,5273).

Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) im Behandlungsarm 53 Ereignisse (58,9%) und im Kontrollarm 89 Ereignisse (51,1%). 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 0,95 Monate im Behandlungsarm und 2,63 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,34 [0,95; 1,88]; p=0,0988).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) im Behandlungsarm 53 Ereignisse (58,9%) und im Kontrollarm 72 Ereignisse (41,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,02 [1,20; 3,38]; p=0,0079), das Relative Risiko (RR=1,42 [1,11; 1,81]; p=0,0056) und die Risikodifferenz (RD=17.00% [5.00%; 30.00%]; p=0,0067) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,95 Monate im Behandlungsarm und 2,37 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,34 [0,93; 1,91]; p=0,1128).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) im Behandlungsarm 53 Ereignisse (58,9%) und im Kontrollarm 89 Ereignisse (51,1%). 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 0,95 Monate im Behandlungsarm und 2,63 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,44 [0,90; 2,28]; p=0,1271).

Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 51 Ereignisse (56,7%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (52,3%). 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 0,89 Monate im Behandlungsarm und 2,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,86; 1,73]; p=0,2721).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 51 Ereignisse (56,7%) und im Kontrollarm 85 Ereignisse (48,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,89 Monate im Behandlungsarm und 2,10 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,73; 1,49]; p=0,8049).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 51 Ereignisse (56,7%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (52,3%). 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 0,89 Monate im Behandlungsarm und 2,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,60; 1,49]; p=0,8105).

Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 41 Ereignisse (45,6%) und im Kontrollarm 82 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 beträgt 5,55 Monate im Behandlungsarm und 6,01 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,59; 1,28]; p=0,4803).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 41 Ereignisse (45,6%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (35,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,55 Monate im Behandlungsarm und 14,69 Monate im

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

Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,65; 1,47]; p=0,9130).

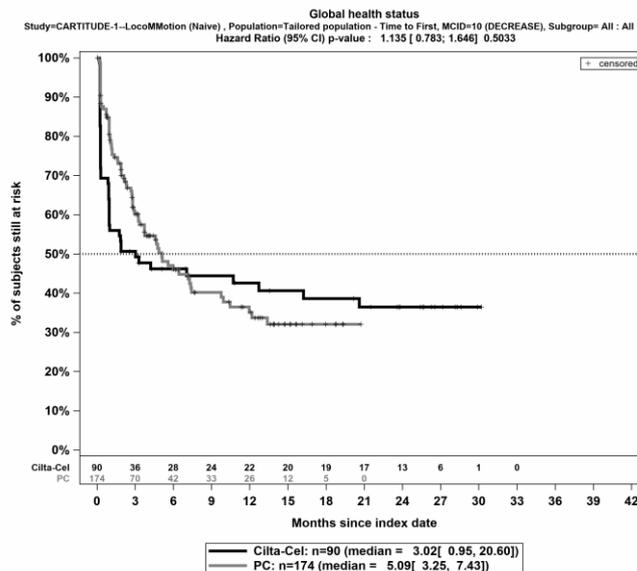
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 41 Ereignisse (45,6%) und im Kontrollarm 82 Ereignisse (47,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,55 Monate im Behandlungsarm und 6,01 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,52; 1,42]; p=0,5467).

Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 26 Ereignisse (28,9%) und im Kontrollarm 76 Ereignisse (43,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,52 [0,30; 0,90]; p=0,0196), das Relative Risiko (RR=0,66 [0,46; 0,95]; p=0,0266) und die Risikodifferenz (RD=-14,80% [-26,70%; -2,90%]; p=0,0150) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 7,39 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,43 [0,27; 0,69]; p=0,0004).

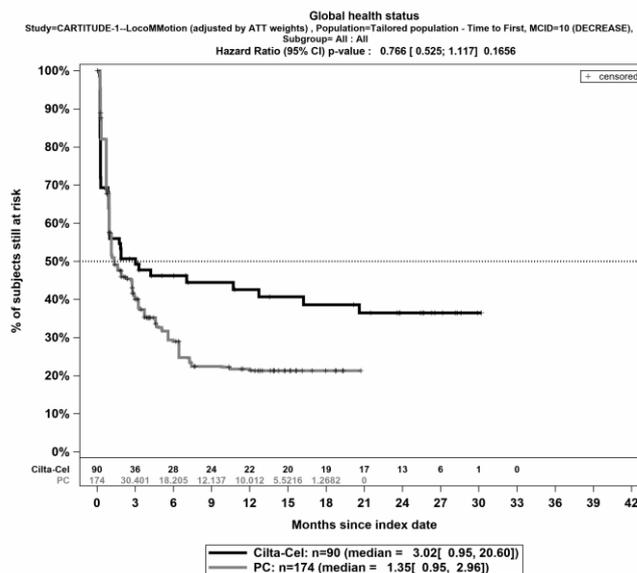
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 26 Ereignisse (28,9%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (39,7%). Für das Odds 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 9,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,38 [0,23; 0,61]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 26 Ereignisse (28,9%) und im Kontrollarm 76 Ereignisse (43,7%). Für das Odds Ratio (OR=0,44 [0,21; 0,90]; p=0,0242) und die Risikodifferenz (RD=-17,00% [-33,00%; -2,00%]; p=0,0288) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 7,39 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,36 [0,20; 0,66]; p=0,0010).



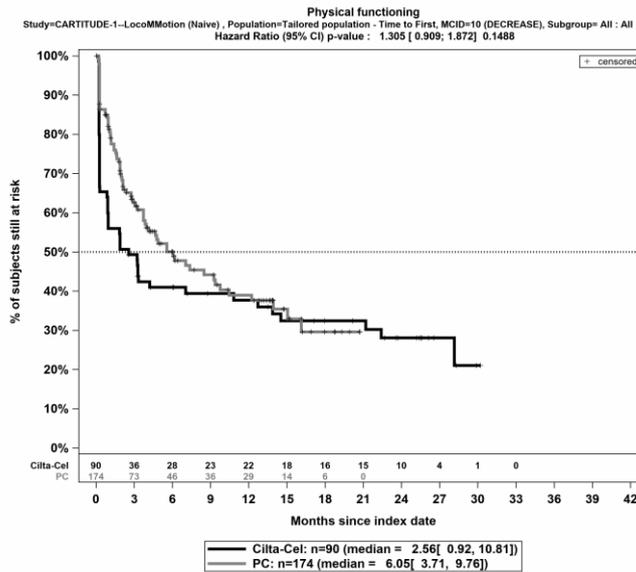
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



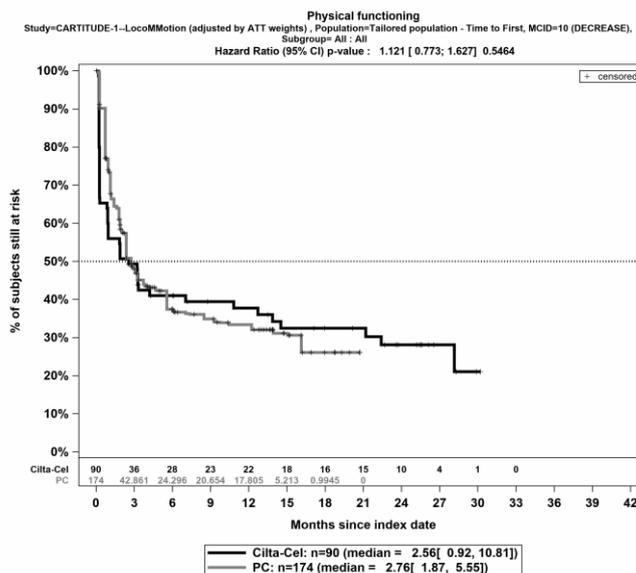
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



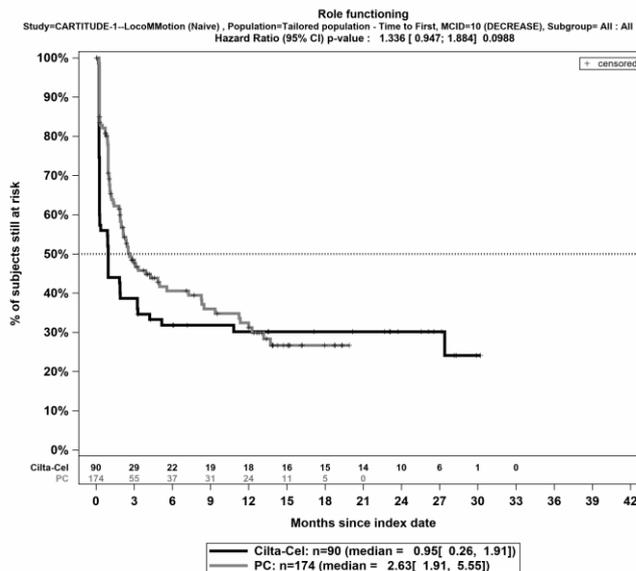
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



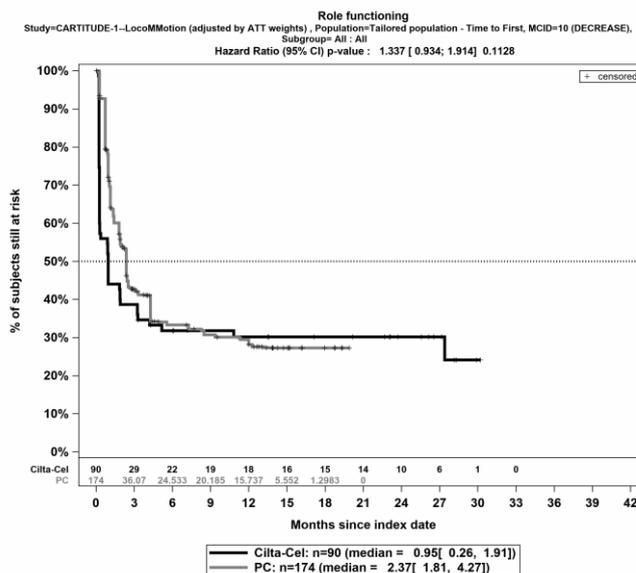
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



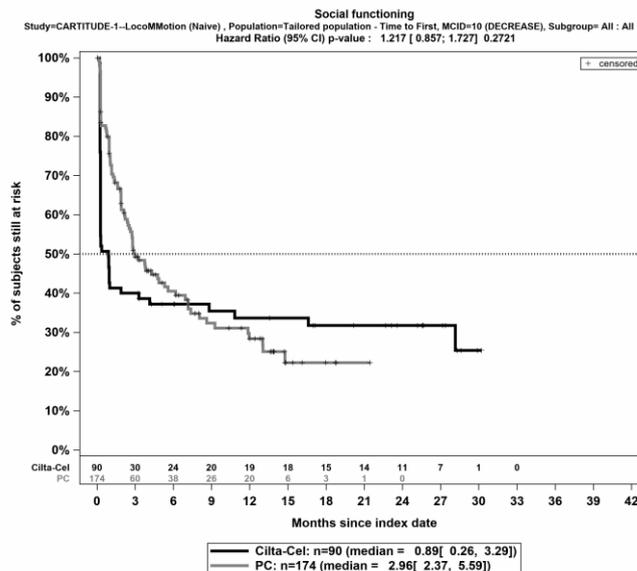
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier Kurven für Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



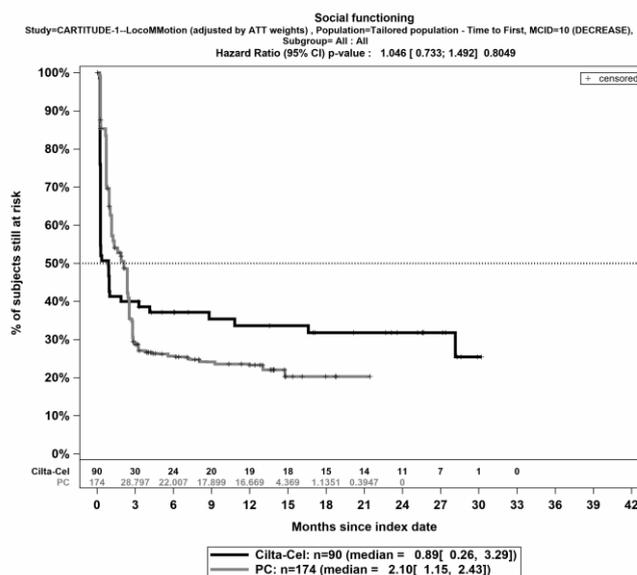
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier Kurven für Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



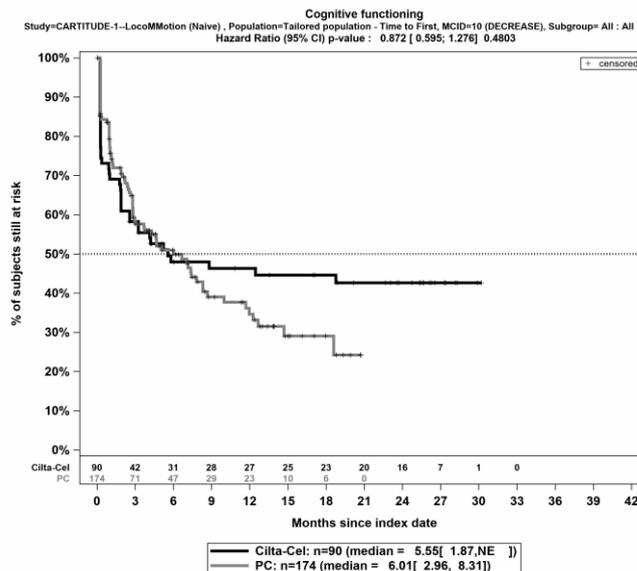
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier Kurven für *Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



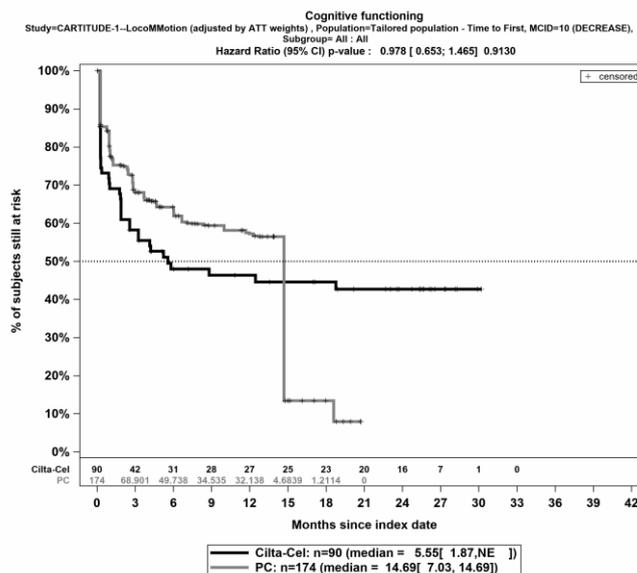
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier Kurven für *Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



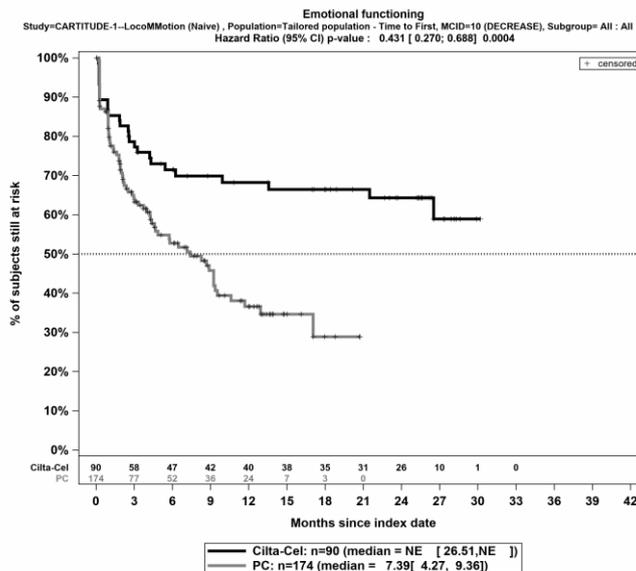
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



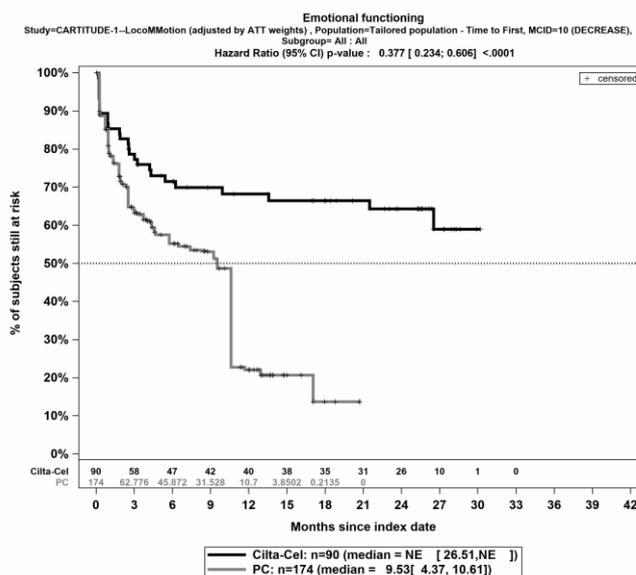
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier Kurven für *Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier Kurven für *Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Tabelle 4-86: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - Bestätigte Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	35/90 (38,9%)	19,15 [7,20; NA]	52/174 (29,9%)	NA [5,58; NA]	1,49 [0,88; 2,55] p=0,1409	1,30 [0,92; 1,84] p=0,1344	9,00% [-3,10%; 21,20%] p=0,1465	0,96 [0,62; 1,49] p=0,8617
ATT ^c	35/90 (38,9%)	19,15 [7,20; NA]	24/174 (13,8%)	NA [NA; NA]	3,94 [2,15; 7,20] p<0,0001	2,80 [1,78; 4,39] p<0,0001	25,00% [14,00%; 36,00%] p<0,0001	1,87 [1,10; 3,18] p=0,0199
Multivariable Regression ^d	35/90 (38,9%)	19,15 [7,20; NA]	52/174 (29,9%)	NA [5,58; NA]	3,02 [1,41; 6,46] p=0,0044	NA [NA; NA] NA ^e	17,00% [-1,00%; 34,00%] p=0,0597	1,57 [0,88; 2,78] p=0,1248
Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	25/90 (27,8%)	NA [19,88; NA]	40/174 (23,0%)	NA [12,95; NA]	1,29 [0,72; 2,30] p=0,3928	1,21 [0,79; 1,86] p=0,3884	4,80% [-6,40%; 16,00%] p=0,4006	0,86 [0,51; 1,43] p=0,5528

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
ATT ^c	25/90 (27,8%)	NA [19,88; NA]	17/174 (9,8%)	NA [NA; NA]	3,46 [1,76; 6,81] p=0,0003	2,78 [1,59; 4,84] p=0,0003	18,00% [7,00%; 28,00%] p=0,0007	1,79 [0,96; 3,33] p=0,0653
Multivariable Regression ^d	25/90 (27,8%)	NA [19,88; NA]	40/174 (23,0%)	NA [12,95; NA]	2,10 [0,91; 4,81] p=0,0809	2,44 [0,47; 12,71] p=0,2457	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,62 [0,77; 3,39] p=0,2012
Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	31/90 (34,4%)	NA [10,64; NA]	48/174 (27,6%)	NA [6,83; NA]	1,38 [0,80; 2,38] p=0,2496	1,25 [0,86; 1,81] p=0,2434	6,90% [-5,00%; 18,70%] p=0,2567	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6990
ATT ^c	31/90 (34,4%)	NA [10,64; NA]	26/174 (14,9%)	NA [NA; NA]	3,05 [1,67; 5,59] p=0,0003	2,35 [1,49; 3,71] p=0,0003	20,00% [9,00%; 31,00%] p=0,0005	1,55 [0,91; 2,65] p=0,1106
Multivariable Regression ^d	31/90 (34,4%)	NA [10,64; NA]	48/174 (27,6%)	NA [6,83; NA]	2,61 [1,22; 5,57] p=0,0133	2,25 [0,70; 7,21] p=0,1684	17,00% [-1,00%; 34,00%] p=0,0627	1,81 [0,95; 3,43] p=0,0700
Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^b	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	51/174 (29,3%)	15,15 [9,99; NA]	0,83 [0,47; 1,47] p=0,5205	0,87 [0,57; 1,33] p=0,5237	-3,80% [-15,00%; 7,50%] p=0,5136	0,58 [0,35; 0,97] p=0,0375
ATT ^c	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	32/174 (18,4%)	16,89 [16,89; NA]	1,51 [0,82; 2,78] p=0,1823	1,38 [0,86; 2,21] p=0,1778	7,00% [-4,00%; 18,00%] p=0,1955	0,85 [0,49; 1,47] p=0,5603
Multivariable Regression ^d	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	51/174 (29,3%)	15,15 [9,99; NA]	1,03 [0,48; 2,21] p=0,9405	1,77 [0,56; 5,59] p=0,3235	0,00% [-17,00%; 18,00%] p=0,9965	0,65 [0,33; 1,28] p=0,2169
Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	32/90 (35,6%)	NA [5,42; NA]	40/174 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,06; 3,23] p=0,0301	1,55 [1,05; 2,28] p=0,0280	12,60% [0,90%; 24,30%] p=0,0353	1,48 [0,93; 2,37] p=0,1021
ATT ^c	32/90 (35,6%)	NA [5,42; NA]	21/174 (12,1%)	NA [NA; NA]	4,07 [2,17; 7,63] p<0,0001	2,98 [1,82; 4,86] p<0,0001	24,00% [13,00%; 35,00%] p<0,0001	2,51 [1,44; 4,38] p=0,0012
Multivariable Regression ^d	32/90 (35,6%)	NA [5,42; NA]	40/174 (23,0%)	NA [NA; NA]	2,59 [1,20; 5,62] p=0,0157	3,44 [0,74; 16,05] p=0,1116	13,00% [-4,00%; 31,00%] p=0,1422	2,19 [1,16; 4,14] p=0,0152

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	30/90 (33,3%)	NA [14,26; NA]	39/174 (22,4%)	NA [15,21; NA]	1,73 [0,98; 3,04] p=0,0561	1,49 [0,99; 2,22] p=0,0531	10,90% [-0,60%; 22,50%] p=0,0637	1,24 [0,76; 2,02] p=0,3837
ATT ^c	30/90 (33,3%)	NA [14,26; NA]	21/174 (12,1%)	NA [NA; NA]	3,65 [1,94; 6,88] p<0,0001	2,77 [1,68; 4,55] p<0,0001	21,00% [10,00%; 32,00%] p=0,0001	1,99 [1,13; 3,52] p=0,0177
Multivariable Regression ^d	30/90 (33,3%)	NA [14,26; NA]	39/174 (22,4%)	NA [15,21; NA]	3,03 [1,33; 6,92] p=0,0086	2,82 [0,75; 10,56] p=0,1199	NA% [NA%; NA%] NA ^e	2,00 [1,02; 3,91] p=0,0443

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 35 Ereignisse (38,9%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (29,9%). 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 19,15 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,62; 1,49]; p=0,8617).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 35 Ereignisse (38,9%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (13,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,94 [2,15; 7,20]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,80 [1,78; 4,39]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=25.00% [14.00%; 36.00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 19,15 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,87 [1,10; 3,18]; p=0,0199).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 35 Ereignisse (38,9%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (29,9%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,02 [1,41; 6,46]; p=0,0044). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 19,15 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,57 [0,88; 2,78]; p=0,1248).

Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 25 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (23,0%). 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=0,86 [0,51; 1,43]; p=0,5528).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 25 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds

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

Ratio (OR=3,46 [1,76; 6,81]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=2,78 [1,59; 4,84]; p=0,0003) und die Risikodifferenz (RD=18.00% [7.00%; 28.00%]; p=0,0007) 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=1,79 [0,96; 3,33]; p=0,0653).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 25 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (23,0%). 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=1,62 [0,77; 3,39]; p=0,2012).

Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 31 Ereignisse (34,4%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (27,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,57; 1,45]; p=0,6990).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 31 Ereignisse (34,4%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (14,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,05 [1,67; 5,59]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=2,35 [1,49; 3,71]; p=0,0003) und die Risikodifferenz (RD=20.00% [9.00%; 31.00%]; p=0,0005) 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=1,55 [0,91; 2,65]; p=0,1106).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 31 Ereignisse (34,4%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (27,6%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,61 [1,22; 5,57]; p=0,0133). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,81 [0,95; 3,43]; p=0,0700).

Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (29,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 15,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=0,58 [0,35; 0,97]; p=0,0375).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (18,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 16,89 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,49; 1,47]; p=0,5603).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (29,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 15,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,33; 1,28]; p=0,2169).

Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 32 Ereignisse (35,6%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (23,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,85 [1,06; 3,23]; p=0,0301), das Relative Risiko (RR=1,55 [1,05; 2,28]; p=0,0280) und die Risikodifferenz (RD=12,60% [0,90%; 24,30%]; p=0,0353) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [0,93; 2,37]; p=0,1021).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 32 Ereignisse (35,6%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (12,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,07 [2,17; 7,63]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,98 [1,82; 4,86]; p<0,0001)

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

und die Risikodifferenz (RD=24.00% [13.00%; 35.00%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,51 [1,44; 4,38]; $p=0,0012$).

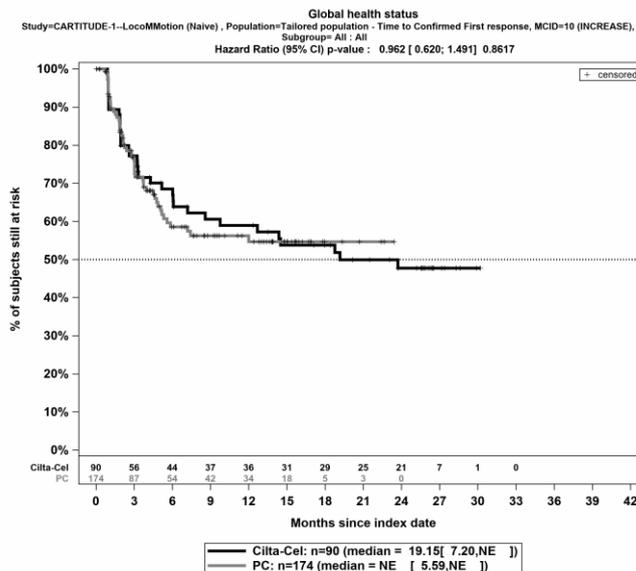
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 32 Ereignisse (35,6%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (23,0%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,59 [1,20; 5,62]; $p=0,0157$). 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=2,19 [1,16; 4,14]; $p=0,0152$).

Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 30 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (22,4%). 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=1,24 [0,76; 2,02]; $p=0,3837$).

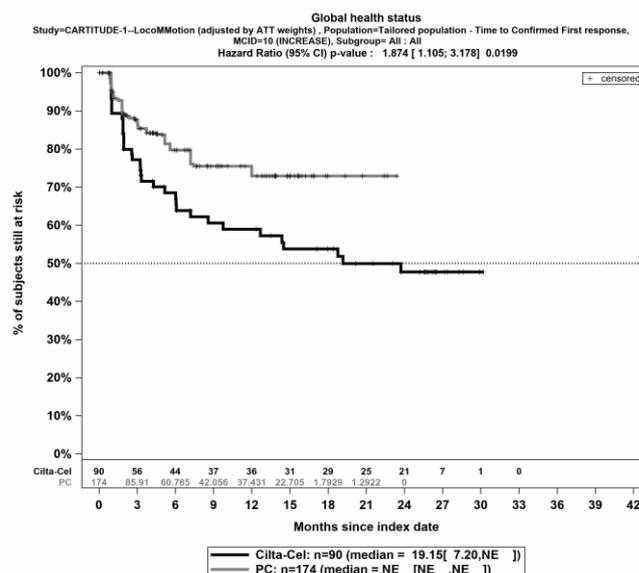
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 30 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (12,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,65 [1,94; 6,88]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,77 [1,68; 4,55]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=21.00% [10.00%; 32.00%];) 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=1,99 [1,13; 3,52]; $p=0,0177$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 30 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (22,4%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,03 [1,33; 6,92]; $p=0,0086$). 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=2,00 [1,02; 3,91]; $p=0,0443$).



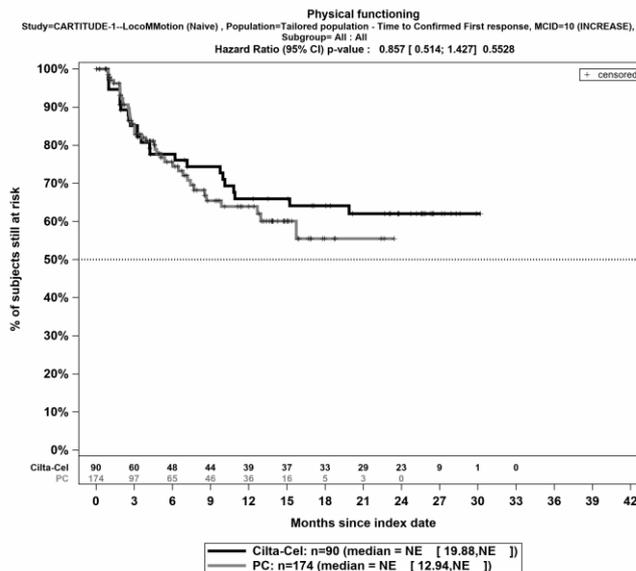
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



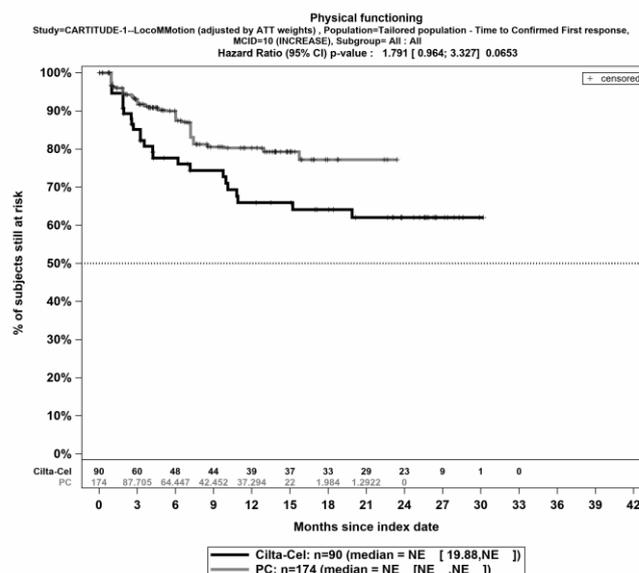
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



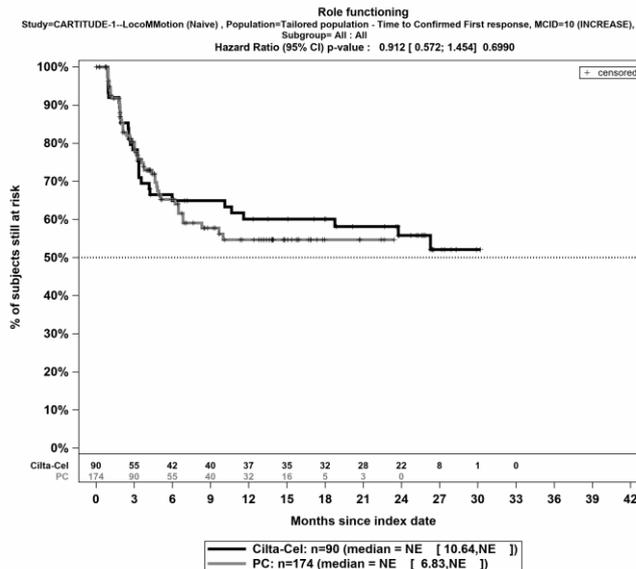
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



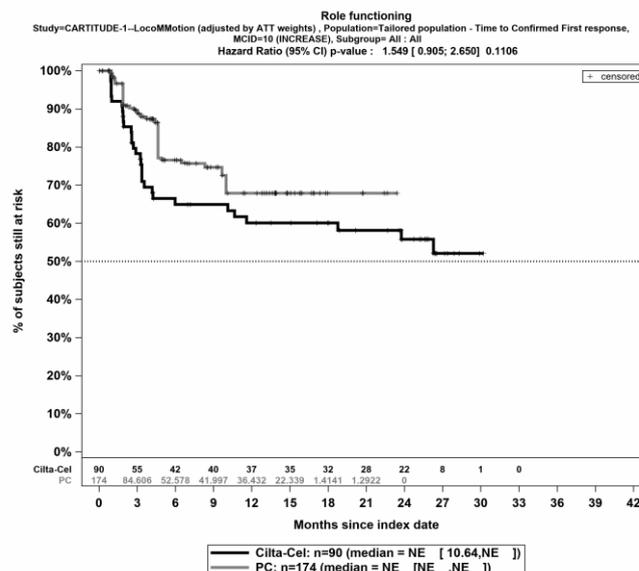
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



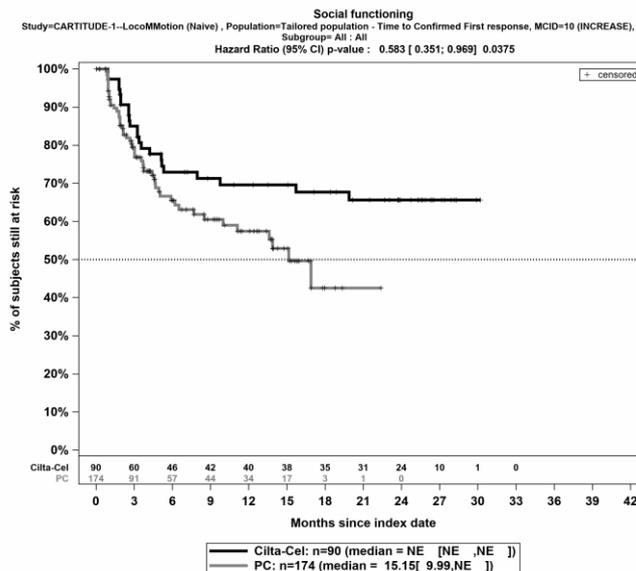
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



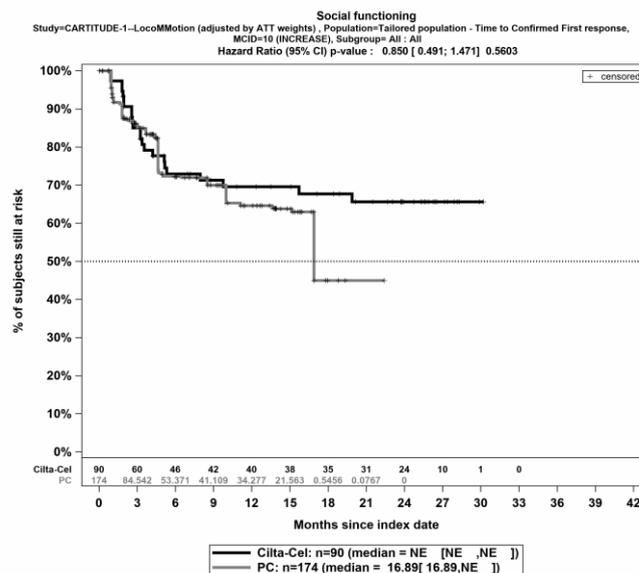
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



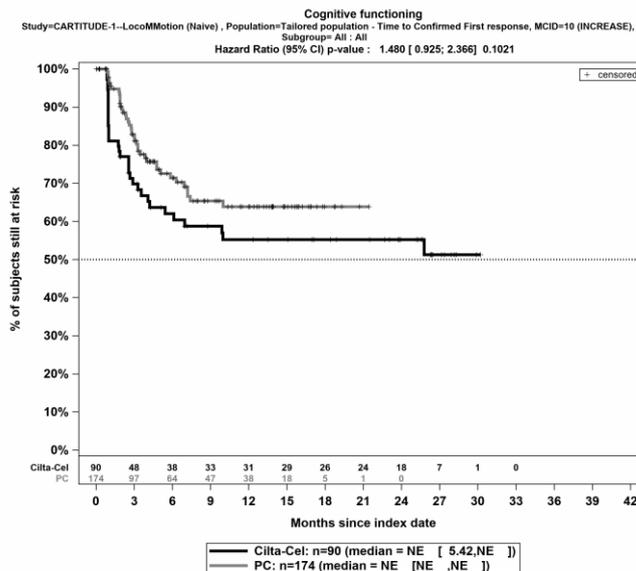
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier Kurven für Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



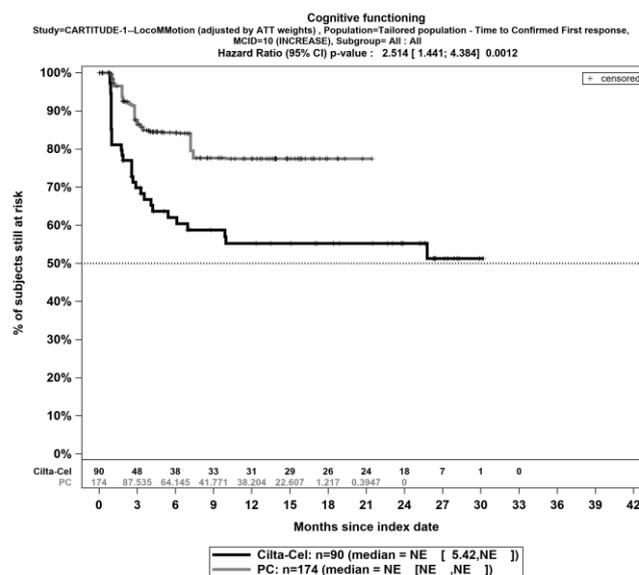
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier Kurven für Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



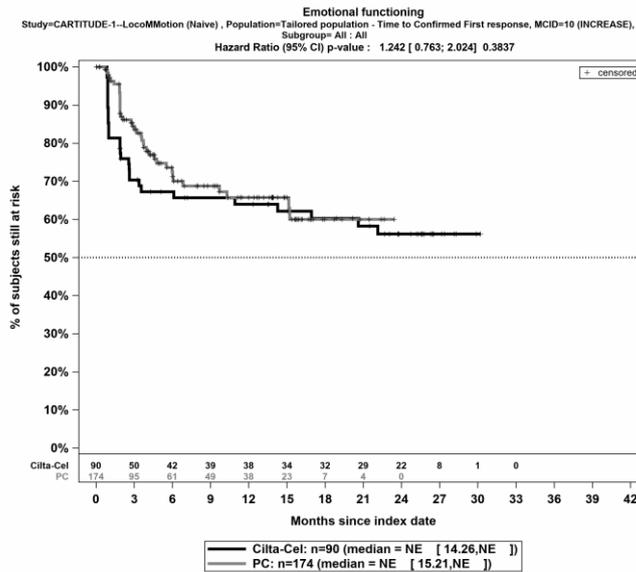
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



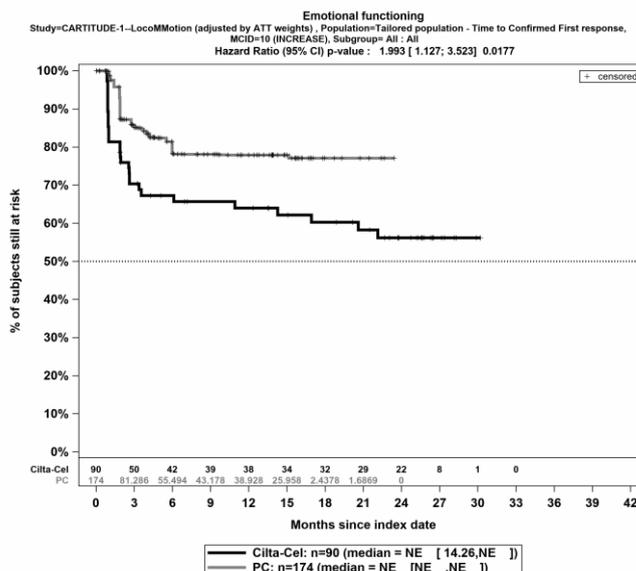
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier Kurven für *Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier Kurven für *Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Tabelle 4-87: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - Bestätigte Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	25/90 (27,8%)	NA [NA; NA]	50/174 (28,7%)	14,26 [10,09; NA]	0,95 [0,54; 1,68] p=0,8703	0,97 [0,64; 1,45] p=0,8703	-1,00% [-12,40%; 10,50%] p=0,8696	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2309
ATT ^c	25/90 (27,8%)	NA [NA; NA]	42/174 (24,1%)	15,28 [7,10; NA]	1,20 [0,67; 2,13] p=0,5375	1,14 [0,75; 1,75] p=0,5348	4,00% [-8,00%; 15,00%] p=0,5426	0,71 [0,43; 1,17] p=0,1821
Multivariable Regression ^d	25/90 (27,8%)	NA [NA; NA]	50/174 (28,7%)	14,26 [10,09; NA]	0,79 [0,37; 1,69] p=0,5377	1,43 [0,44; 4,66] p=0,5390	-3,00% [-20,00%; 13,00%] p=0,7048	0,47 [0,23; 0,95] p=0,0345
Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	27/90 (30,0%)	NA [23,06; NA]	39/174 (22,4%)	NA [11,47; NA]	1,48 [0,83; 2,63] p=0,1781	1,34 [0,88; 2,04] p=0,1732	7,60% [-3,70%; 18,90%] p=0,1888	1,08 [0,65; 1,79] p=0,7684

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	27/90 (30,0%)	NA [23,06; NA]	52/174 (29,9%)	8,48 [7,26; 9,63]	1,01 [0,58; 1,76] p=0,9786	1,00 [0,68; 1,48] p=0,9786	0,00% [-12,00%; 12,00%] p=0,9786	0,63 [0,39; 1,02] p=0,0602
Multivariable Regression ^d	27/90 (30,0%)	NA [23,06; NA]	39/174 (22,4%)	NA [11,47; NA]	1,02 [0,47; 2,23] p=0,9536	NA [NA; NA] NA	1,00% [-16,00%; 17,00%] p=0,9133	0,63 [0,32; 1,27] p=0,1962
Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation)								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	37/90 (41,1%)	17,05 [2,60; NA]	56/174 (32,2%)	12,98 [6,96; NA]	1,47 [0,87; 2,49] p=0,1508	1,28 [0,92; 1,77] p=0,1436	8,90% [-3,40%; 21,20%] p=0,1552	1,21 [0,79; 1,83] p=0,3807
ATT ^c	37/90 (41,1%)	17,05 [2,60; NA]	54/174 (31,0%)	8,48 [6,96; 8,48]	1,56 [0,92; 2,65] p=0,0996	1,33 [0,95; 1,85] p=0,0931	10,00% [-2,00%; 23,00%] p=0,1036	1,04 [0,68; 1,59] p=0,8477
Multivariable Regression ^d	37/90 (41,1%)	17,05 [2,60; NA]	56/174 (32,2%)	12,98 [6,96; NA]	1,30 [0,64; 2,62] p=0,4652	2,11 [0,65; 6,82] p=0,2095	5,00% [-11,00%; 21,00%] p=0,5352	0,93 [0,52; 1,67] p=0,8023
Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	31/90 (34,4%)	NA [2,53; NA]	48/174 (27,6%)	16,20 [10,38; NA]	1,38 [0,80; 2,38] p=0,2496	1,25 [0,86; 1,81] p=0,2434	6,90% [-5,00%; 18,70%] p=0,2567	1,18 [0,74; 1,87] p=0,4857
ATT ^c	31/90 (34,4%)	NA [2,53; NA]	39/174 (22,4%)	18,59 [16,20; NA]	1,84 [1,05; 3,23] p=0,0340	1,55 [1,04; 2,31] p=0,0311	12,00% [1,00%; 24,00%] p=0,0390	1,32 [0,82; 2,13] p=0,2548
Multivariable Regression ^d	31/90 (34,4%)	NA [2,53; NA]	48/174 (27,6%)	16,20 [10,38; NA]	1,03 [0,50; 2,12] p=0,9420	1,56 [0,44; 5,49] p=0,4669	1,00% [-15,00%; 17,00%] p=0,9154	0,83 [0,44; 1,57] p=0,5662
Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	47/174 (27,0%)	13,60 [10,61; NA]	0,77 [0,42; 1,41] p=0,3976	0,82 [0,52; 1,30] p=0,4028	-4,80% [-15,60%; 6,00%] p=0,3861	0,56 [0,33; 0,96] p=0,0351
ATT ^c	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	27/174 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,83; 3,03] p=0,1604	1,46 [0,86; 2,46] p=0,1566	7,00% [-3,00%; 17,00%] p=0,1762	0,93 [0,52; 1,68] p=0,8146

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	20/90 (22,2%)	NA [NA; NA]	47/174 (27,0%)	13,60 [10,61; NA]	0,75 [0,34; 1,64] p=0,4718	1,41 [0,40; 4,96] p=0,5739	-4,00% [-22,00%; 13,00%] p=0,6220	0,46 [0,22; 0,94] p=0,0321
Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	10/90 (11,1%)	NA [NA; NA]	38/174 (21,8%)	19,94 [13,57; NA]	0,45 [0,21; 0,95] p=0,0325	0,51 [0,27; 0,97] p=0,0411	-10,70% [-19,70%; -1,80%] p=0,0186	0,30 [0,14; 0,61] p=0,0010
ATT ^c	10/90 (11,1%)	NA [NA; NA]	40/174 (23,0%)	13,57 [13,57; 13,57]	0,42 [0,20; 0,88] p=0,0222	0,48 [0,25; 0,92] p=0,0270	-12,00% [-21,00%; -3,00%] p=0,0098	0,20 [0,10; 0,41] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	10/90 (11,1%)	NA [NA; NA]	38/174 (21,8%)	19,94 [13,57; NA]	0,46 [0,18; 1,20] p=0,1137	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,27 [0,11; 0,68] p=0,0056

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

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

Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 25 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (28,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 14,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,45; 1,21]; p=0,2309).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 25 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (24,1%). 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 15,28 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,43; 1,17]; p=0,1821).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 25 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (28,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 14,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,47 [0,23; 0,95]; p=0,0345).

Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 27 Ereignisse (30,0%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (22,4%). 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=1,08 [0,65; 1,79]; p=0,7684).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 27 Ereignisse (30,0%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (29,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 8,48 Monate

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

im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,39; 1,02]; p=0,0602).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 27 Ereignisse (30,0%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (22,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,32; 1,27]; p=0,1962).

Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) im Behandlungsarm 37 Ereignisse (41,1%) und im Kontrollarm 56 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 beträgt 17,05 Monate im Behandlungsarm und 12,98 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,79; 1,83]; p=0,3807).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) im Behandlungsarm 37 Ereignisse (41,1%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (31,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,05 Monate im Behandlungsarm und 8,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,68; 1,59]; p=0,8477).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) im Behandlungsarm 37 Ereignisse (41,1%) und im Kontrollarm 56 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 beträgt 17,05 Monate im Behandlungsarm und 12,98 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,52; 1,67]; p=0,8023).

Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 31 Ereignisse (34,4%)

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

und im Kontrollarm 48 Ereignisse (27,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 16,20 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,74; 1,87]; p=0,4857).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 31 Ereignisse (34,4%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (22,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,84 [1,05; 3,23]; p=0,0340), das Relative Risiko (RR=1,55 [1,04; 2,31]; p=0,0311) und die Risikodifferenz (RD=12.00% [1.00%; 24.00%]; p=0,0390) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 18,59 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,82; 2,13]; p=0,2548).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 31 Ereignisse (34,4%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (27,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 16,20 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,44; 1,57]; p=0,5662).

Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 20 Ereignisse (22,2%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (27,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 13,60 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,56 [0,33; 0,96]; p=0,0351).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 20 Ereignisse (22,2%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (15,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,52; 1,68]; p=0,8146).

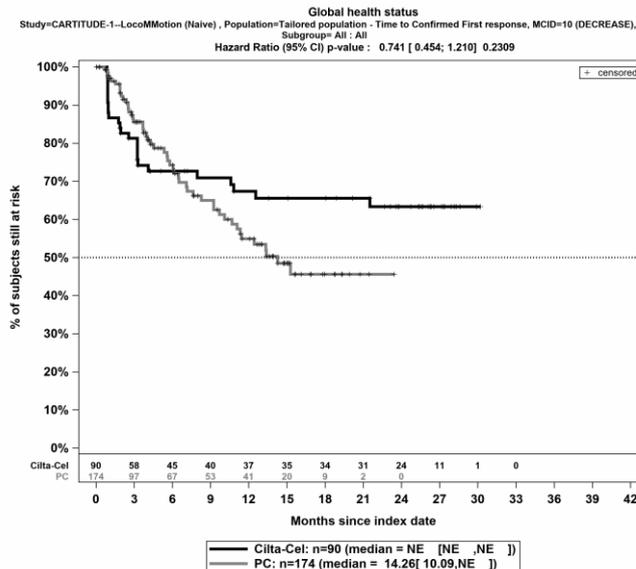
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 20 Ereignisse (22,2%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (27,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 13,60 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,46 [0,22; 0,94]; p=0,0321).

Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 10 Ereignisse (11,1%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (21,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,45 [0,21; 0,95]; p=0,0325), das Relative Risiko (RR=0,51 [0,27; 0,97]; p=0,0411) und die Risikodifferenz (RD=-10,70% [-19,70%; -1,80%]; p=0,0186) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 19,94 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,30 [0,14; 0,61]; p=0,0010).

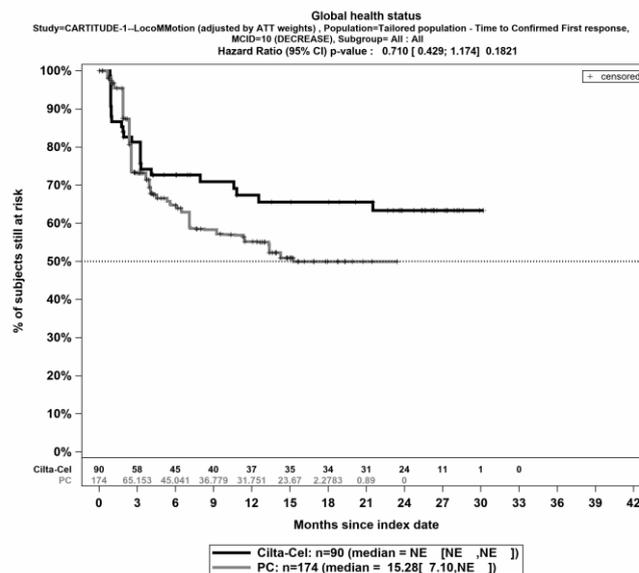
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 10 Ereignisse (11,1%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (23,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,42 [0,20; 0,88]; p=0,0222), das Relative Risiko (RR=0,48 [0,25; 0,92]; p=0,0270) und die Risikodifferenz (RD=-12,00% [-21,00%; -3,00%]; p=0,0098) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 13,57 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,20 [0,10; 0,41]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 10 Ereignisse (11,1%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (21,8%). 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 im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 19,94 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,27 [0,11; 0,68]; p=0,0056).



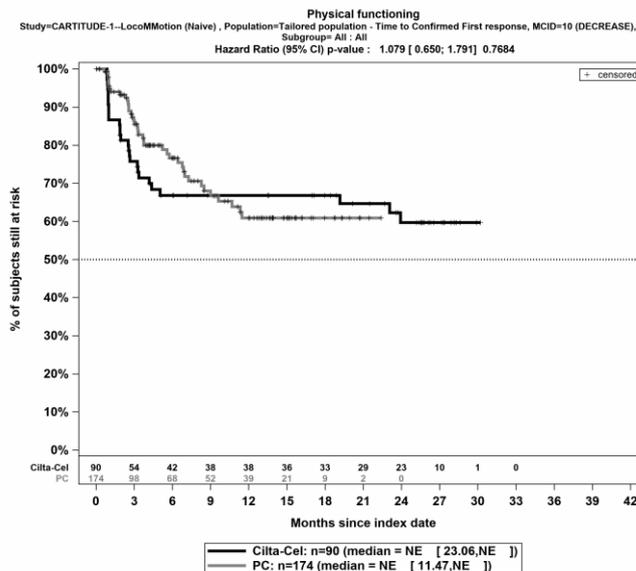
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



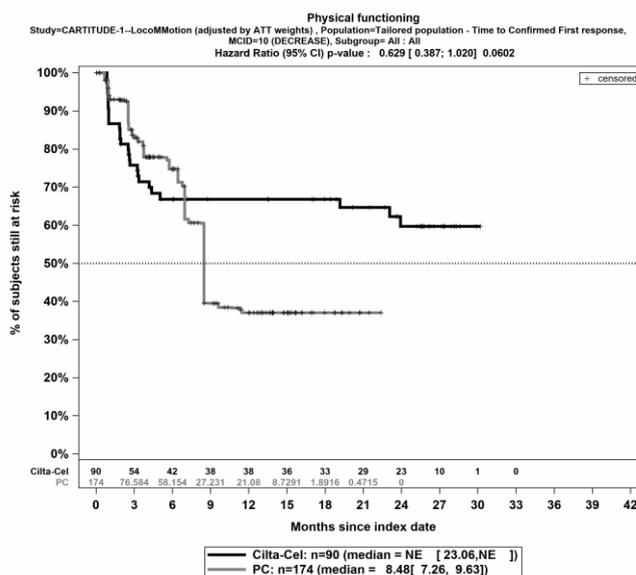
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



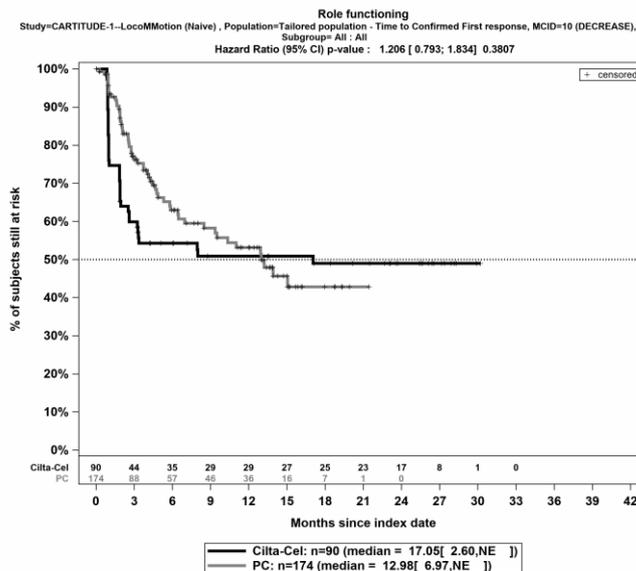
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



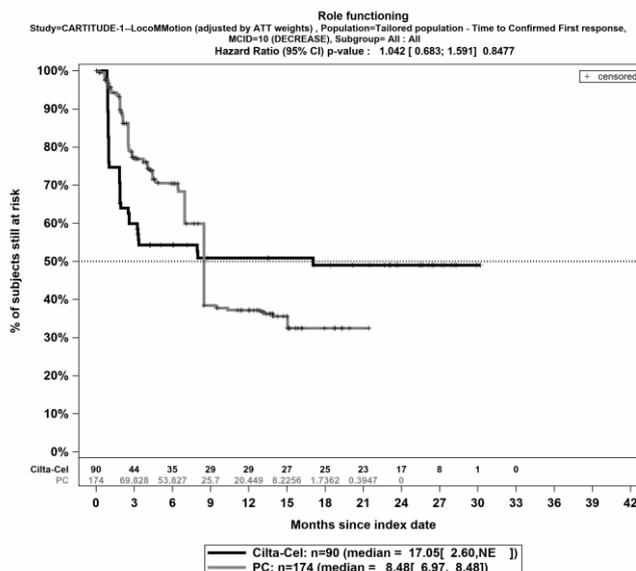
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



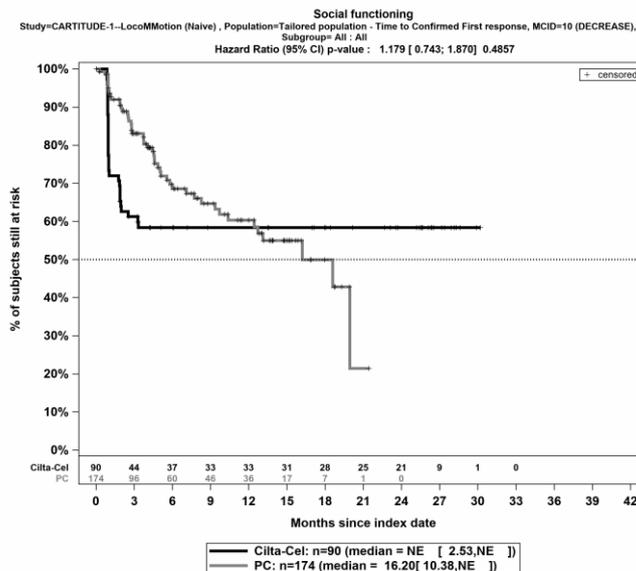
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



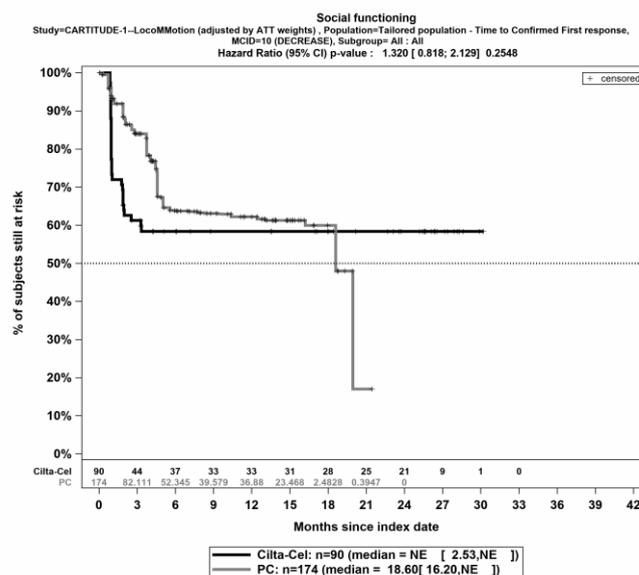
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



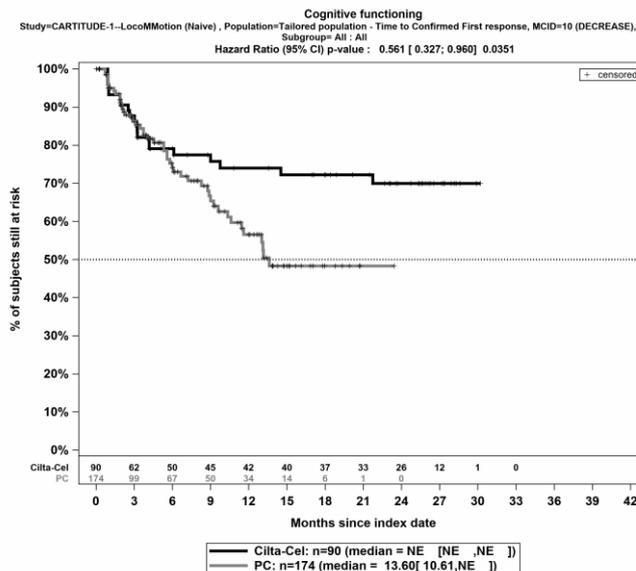
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier Kurven für *Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



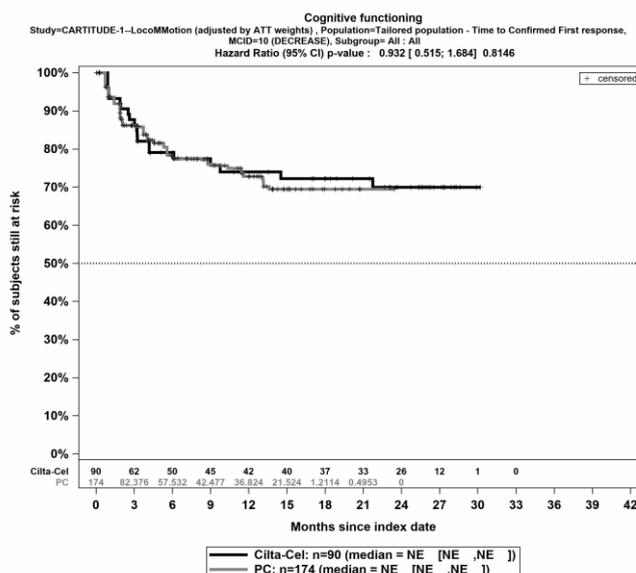
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier Kurven für *Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



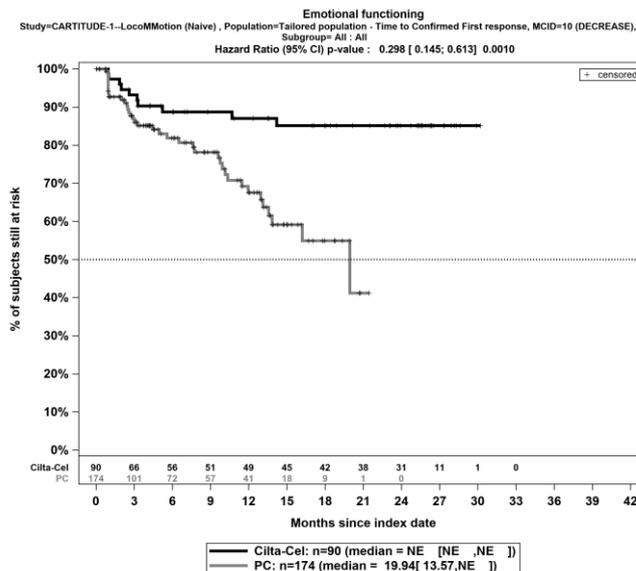
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



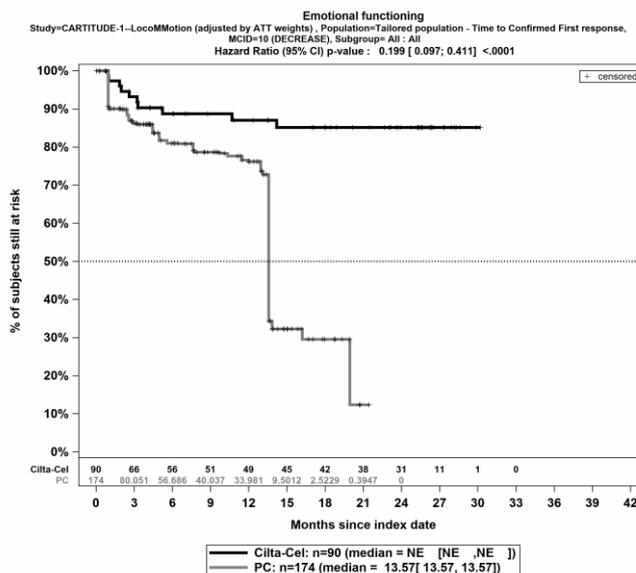
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier Kurven für *Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier Kurven für *Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Tabelle 4-88: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen - Dauerhafte Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,82; 3,09] p=0,1642	1,47 [0,86; 2,52] p=0,1621	6,70% [-3,20%; 16,70%] p=0,1824	1,06 [0,57; 1,97] p=0,8506
ATT ^c	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	3,44 [1,60; 7,40] p=0,0016	2,93 [1,50; 5,69] p=0,0016	14,00% [5,00%; 23,00%] p=0,0033	1,81 [0,87; 3,77] p=0,1115
Multivariable Regression ^d	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4%)	NA [NA; NA]	3,60 [1,43; 9,05] p=0,0064	3,60 [0,00; 11395,00] p=0,4336	13,00% [-5,00%; 30,00%] p=0,1504	2,39 [1,03; 5,57] p=0,0427
Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [18,63; NA]	1,70 [0,80; 3,63] p=0,1671	1,59 [0,82; 3,08] p=0,1672	5,80% [-2,90%; 14,50%] p=0,1920	0,89 [0,42; 1,90] p=0,7713
ATT ^c	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [18,63; NA]	2,65 [1,16; 6,06] p=0,0215	2,39 [1,14; 5,01] p=0,0212	9,00% [1,00%; 17,00%] p=0,0334	1,22 [0,53; 2,78] p=0,6430

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [18,63; NA]	2,61 [0,85; 8,01] p=0,0934	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,28 [0,38; 4,27] p=0,6884
Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [18,63; NA]	2,47 [1,21; 5,04] p=0,0111	2,16 [1,18; 3,95] p=0,0122	11,30% [1,80%; 20,90%] p=0,0195	1,36 [0,68; 2,74] p=0,3892
ATT ^c	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	10/174 (5,7%)	NA [18,63; NA]	4,26 [1,90; 9,57] p=0,0004	3,57 [1,75; 7,30] p=0,0005	15,00% [6,00%; 24,00%] p=0,0011	1,87 [0,84; 4,16] p=0,1262
Multivariable Regression ^d	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [18,63; NA]	4,61 [1,65; 12,86] p=0,0035	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	2,89 [1,02; 8,15] p=0,0447
Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	17/90 (18,9%)	NA [NA; NA]	24/174 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,74; 2,88] p=0,2795	1,37 [0,78; 2,41] p=0,2769	5,10% [-4,50%; 14,70%] p=0,2968	0,97 [0,51; 1,85] p=0,9310

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	17/90 (18,9%)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,76 [1,28; 5,93] p=0,0094	2,43 [1,25; 4,73] p=0,0092	11,00% [2,00%; 20,00%] p=0,0157	1,51 [0,72; 3,16] p=0,2708
Multivariable Regression ^d	17/90 (18,9%)	NA [NA; NA]	24/174 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,56 [1,02; 6,45] p=0,0458	NA [NA; NA] NA ^e	10,00% [-8,00%; 29,00%] p=0,2858	1,73 [0,71; 4,22] p=0,2255
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	21/90 (23,3%)	NA [25,04; NA]	24/174 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,99; 3,65] p=0,0511	1,69 [1,00; 2,87] p=0,0508	9,50% [-0,60%; 19,70%] p=0,0649	0,89 [0,46; 1,71] p=0,7164
ATT ^c	21/90 (23,3%)	NA [25,04; NA]	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,44 [1,66; 7,14] p=0,0009	2,87 [1,54; 5,35] p=0,0009	15,00% [6,00%; 25,00%] p=0,0020	1,28 [0,61; 2,71] p=0,5170
Multivariable Regression ^d	21/90 (23,3%)	NA [25,04; NA]	24/174 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,89; 5,42] p=0,0877	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,05 [0,43; 2,54] p=0,9114

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,75; 3,18] p=0,2410	1,45 [0,78; 2,69] p=0,2395	5,20% [-3,90%; 14,20%] p=0,2622	0,98 [0,49; 1,98] p=0,9661
ATT ^c	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	3,44 [1,46; 8,09] p=0,0047	3,03 [1,40; 6,55] p=0,0048	11,00% [3,00%; 20,00%] p=0,0093	1,78 [0,77; 4,13] p=0,1776
Multivariable Regression ^d	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	3,30 [1,09; 9,98] p=0,0342	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,84 [0,64; 5,26] p=0,2565

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 19 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (14,4%). 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=1,06 [0,57; 1,97]; p=0,8506).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 19 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (7,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,44 [1,60; 7,40]; p=0,0016), das Relative Risiko (RR=2,93 [1,50; 5,69]; p=0,0016) und die Risikodifferenz (RD=14.00% [5.00%; 23.00%]; p=0,0033) 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=1,81 [0,87; 3,77]; p=0,1115).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 19 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (14,4%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,60 [1,43; 9,05]; p=0,0064). 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=2,39 [1,03; 5,57]; p=0,0427).

Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,42; 1,90]; p=0,7713).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (6,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,65 [1,16; 6,06]; p=0,0215), das Relative Risiko (RR=2,39 [1,14; 5,01]; p=0,0212) und die Risikodifferenz (RD=9.00% [1.00%; 17.00%]; p=0,0334) signifikante Unterschiede.

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

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,53; 2,78]; p=0,6430).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 14 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,8%). Für das Odds Ratio ergibt sich kein signifikanter Unterschied 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=1,28 [0,38; 4,27]; p=0,6884).

Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 19 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,47 [1,21; 5,04]; p=0,0111), das Relative Risiko (RR=2,16 [1,18; 3,95]; p=0,0122) und die Risikodifferenz (RD=11,30% [1,80%; 20,90%]; p=0,0195) 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=1,36 [0,68; 2,74]; p=0,3892).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 19 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (5,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,26 [1,90; 9,57]; p=0,0004), das Relative Risiko (RR=3,57 [1,75; 7,30]; p=0,0005) und die Risikodifferenz (RD=15,00% [6,00%; 24,00%]; p=0,0011) 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=1,87 [0,84; 4,16]; p=0,1262).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 19 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR=4,61 [1,65; 12,86]; p=0,0035) ein signifikanter Unterschied. 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=2,89 [1,02; 8,15]; p=0,0447).

Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 17 Ereignisse (18,9%) und

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

im Kontrollarm 24 Ereignisse (13,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,51; 1,85]; p=0,9310).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 17 Ereignisse (18,9%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (8,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,76 [1,28; 5,93]; p=0,0094), das Relative Risiko (RR=2,43 [1,25; 4,73]; p=0,0092) und die Risikodifferenz (RD=11.00% [2.00%; 20.00%]; p=0,0157) 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=1,51 [0,72; 3,16]; p=0,2708).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 17 Ereignisse (18,9%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (13,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR=2,65 [1,02; 6,45]; p=0,0458) ein signifikanter Unterschied. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,73 [0,71; 4,22]; p=0,2255).

Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 21 Ereignisse (23,3%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (13,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,46; 1,71]; p=0,7164).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 21 Ereignisse (23,3%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (8,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,44 [1,66; 7,14]; p=0,0009), das Relative Risiko (RR=2,87 [1,54; 5,35]; p=0,0009) und die Risikodifferenz (RD=15.00% [6.00%; 25.00%]; p=0,0020) 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 [0,61; 2,71]; p=0,5170).

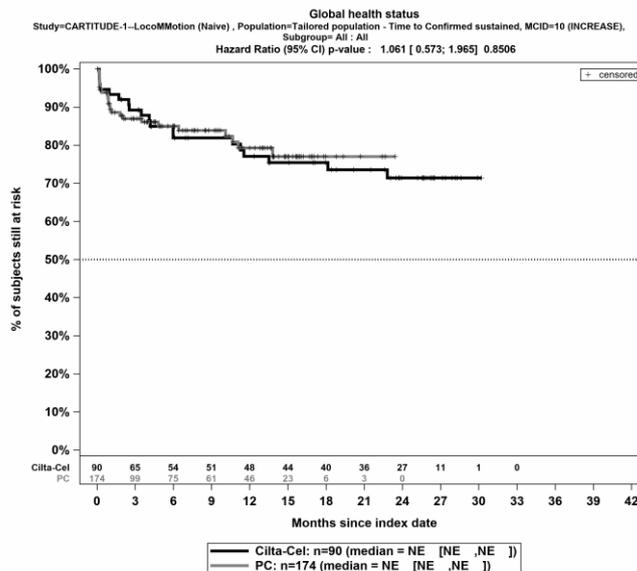
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 21 Ereignisse (23,3%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (13,8%). Für das Odds Ratio ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,43; 2,54]; p=0,9114).

Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 15 Ereignisse (16,7%) und im Kontrollarm 20 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=0,98 [0,49; 1,98]; p=0,9661).

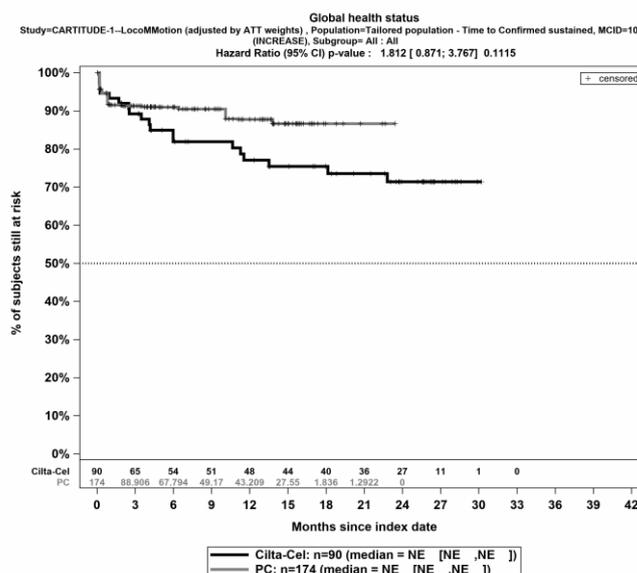
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 15 Ereignisse (16,7%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (5,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,44 [1,46; 8,09]; p=0,0047), das Relative Risiko (RR=3,03 [1,40; 6,55]; p=0,0048) und die Risikodifferenz (RD=11.00% [3.00%; 20.00%]; p=0,0093) 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=1,78 [0,77; 4,13]; p=0,1776).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 15 Ereignisse (16,7%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (11,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR=3,30 [1,09; 9,98]; p=0,0342) ein signifikanter Unterschied. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,84 [0,64; 5,26]; p=0,2565).



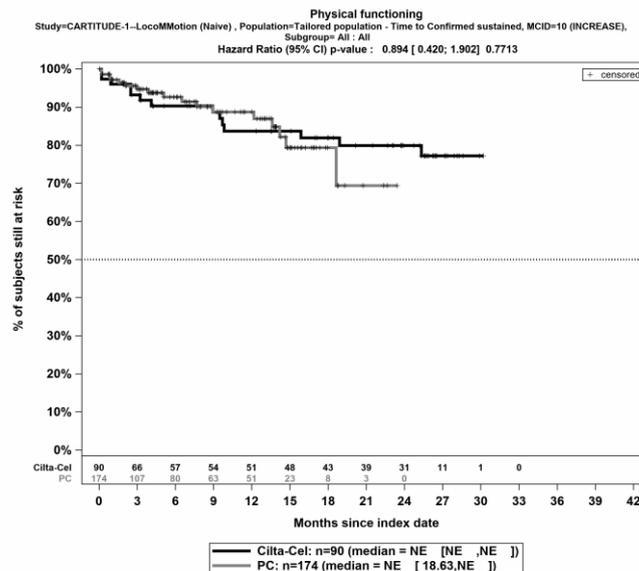
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



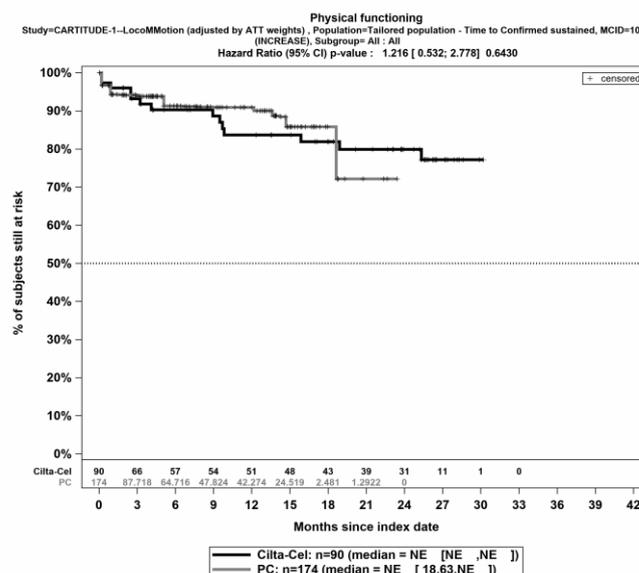
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



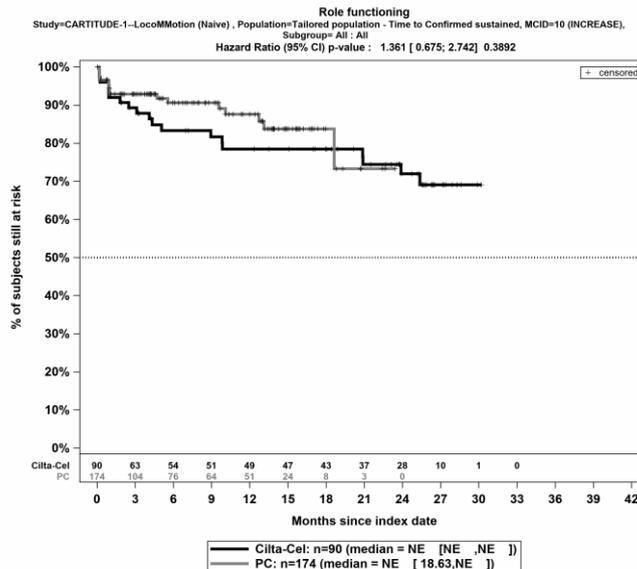
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



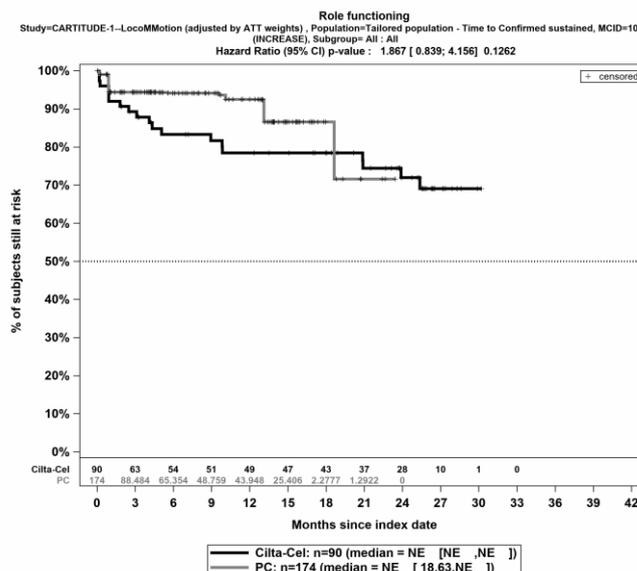
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



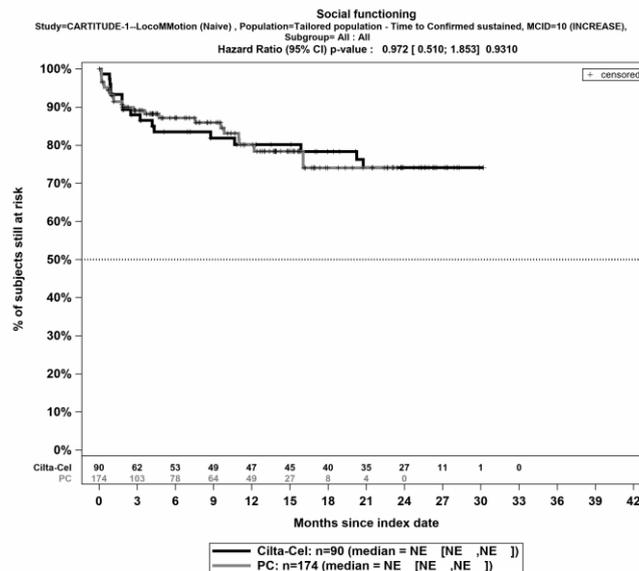
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



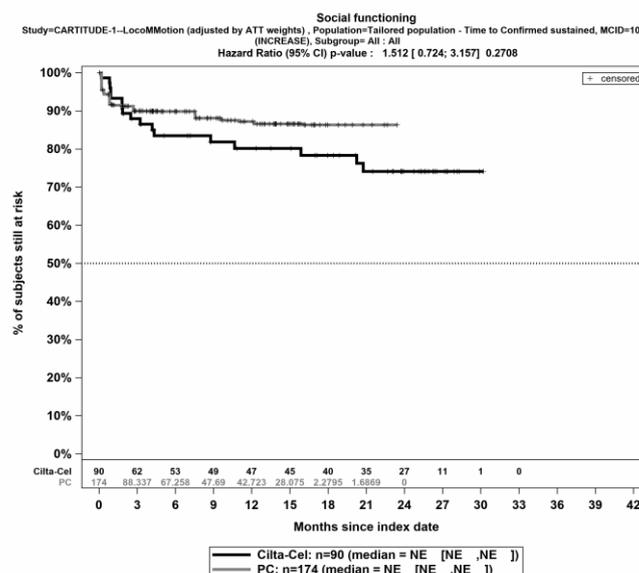
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



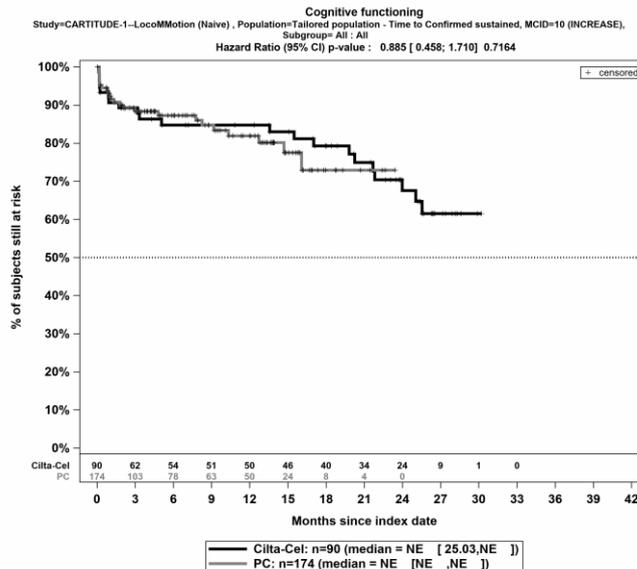
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier Kurven für Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



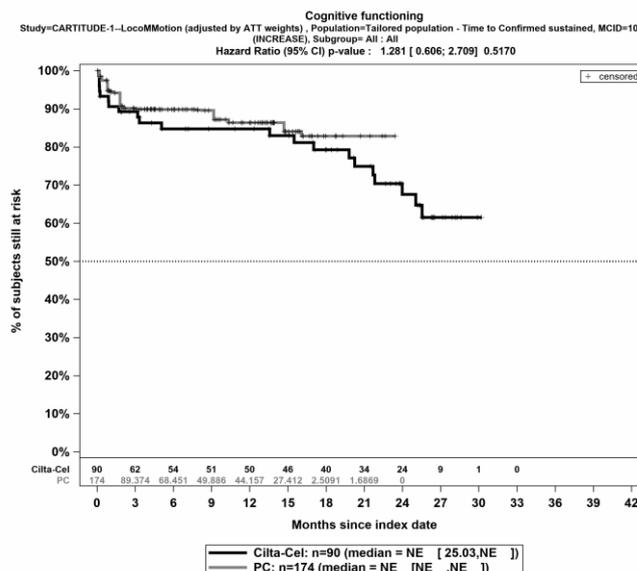
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier Kurven für Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



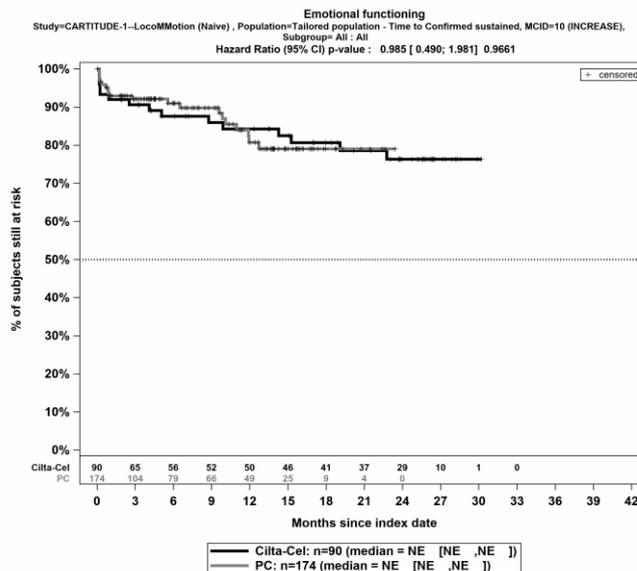
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



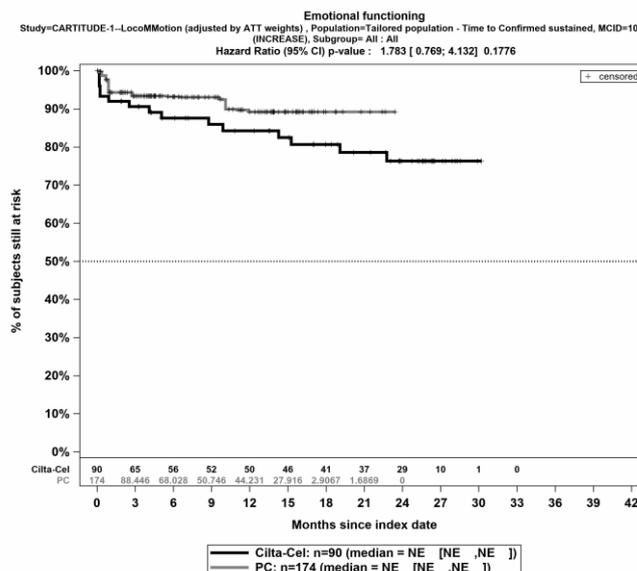
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier Kurven für *Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier Kurven für *Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Tabelle 4-89: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - Dauerhafte Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,09; 0,78] p=0,0110	0,30 [0,11; 0,83] p=0,0200	-10,50% [-17,30%; -3,70%] p=0,0025	0,12 [0,03; 0,44] p=0,0013
ATT ^c	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	21/174 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,11; 1,03] p=0,0568	0,37 [0,13; 1,05] p=0,0621	-7,00% [-14,00%; -1,00%] p=0,0221	0,12 [0,03; 0,47] p=0,0023
Multivariable Regression ^d	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,88] p=0,0328	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,07 [0,01; 0,38] p=0,0022
Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	10/90 (11,1%)	NA [NA; NA]	31/174 (17,8%)	NA [18,53; NA]	0,58 [0,27; 1,24] p=0,1547	0,62 [0,32; 1,21] p=0,1646	-6,70% [-15,30%; 1,90%] p=0,1278	0,31 [0,14; 0,69] p=0,0038

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	10/90 (11,1%)	NA [NA; NA]	48/174 (27,6%)	14,88 [5,98; NA]	0,33 [0,16; 0,69] p=0,0032	0,40 [0,21; 0,76] p=0,0050	-16,00% [-26,00%; -7,00%] p=0,0005	0,15 [0,07; 0,32] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	10/90 (11,1%)	NA [NA; NA]	31/174 (17,8%)	NA [18,53; NA]	0,33 [0,12; 0,94] p=0,0367	NA [NA; NA] NA ^e	-8,00% [-26,00%; 9,00%] p=0,3541	0,14 [0,05; 0,40] p=0,0003
Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation)								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	11/90 (12,2%)	NA [NA; NA]	41/174 (23,6%)	20,50 [13,04; NA]	0,45 [0,22; 0,93] p=0,0284	0,52 [0,28; 0,96] p=0,0364	-11,30% [-20,60%; -2,10%] p=0,0163	0,19 [0,09; 0,44] p<0,0001
ATT ^c	11/90 (12,2%)	NA [NA; NA]	47/174 (27,0%)	12,98 [5,98; NA]	0,38 [0,18; 0,77] p=0,0075	0,45 [0,25; 0,83] p=0,0105	-15,00% [-24,00%; -5,00%] p=0,0023	0,15 [0,07; 0,33] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	11/90 (12,2%)	NA [NA; NA]	41/174 (23,6%)	20,50 [13,04; NA]	0,29 [0,11; 0,77] p=0,0128	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,09 [0,03; 0,27] p<0,0001
Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9%)	NA [17,61; NA]	0,63 [0,28; 1,42] p=0,2625	0,67 [0,33; 1,37] p=0,2703	-4,90% [-13,10%; 3,20%] p=0,2348	0,27 [0,11; 0,65] p=0,0035
ATT ^c	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	28/174 (16,1%)	NA [17,61; NA]	0,58 [0,26; 1,29] p=0,1835	0,62 [0,31; 1,26] p=0,1901	-6,00% [-14,00%; 2,00%] p=0,1515	0,22 [0,09; 0,55] p=0,0012
Multivariable Regression ^d	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9%)	NA [17,61; NA]	0,32 [0,10; 0,99] p=0,0474	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,10 [0,03; 0,33] p=0,0002
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	7/90 (7,8%)	NA [NA; NA]	29/174 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,18; 1,00] p=0,0465	0,47 [0,21; 1,02] p=0,0571	-8,90% [-16,70%; -1,10%] p=0,0260	0,20 [0,08; 0,51] p=0,0007
ATT ^c	7/90 (7,8%)	NA [NA; NA]	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,28; 1,68] p=0,4026	0,70 [0,31; 1,61] p=0,4060	-3,00% [-10,00%; 4,00%] p=0,3761	0,25 [0,09; 0,69] p=0,0075

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	7/90 (7,8%)	NA [NA; NA]	29/174 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,15; 1,39] p=0,1650	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,13 [0,04; 0,47] p=0,0018
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,13; 1,15] p=0,0776	0,41 [0,14; 1,16] p=0,0927	-6,50% [-12,80%; -0,20%] p=0,0437	0,17 [0,05; 0,61] p=0,0062
ATT ^c	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,23; 2,43] p=0,6235	0,76 [0,24; 2,33] p=0,6245	-1,00% [-7,00%; 4,00%] p=0,6073	0,24 [0,06; 1,00] p=0,0493
Multivariable Regression ^d	4/90 (4,4%)	NA [NA; NA]	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,13; 2,33] p=0,4201	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,18 [0,04; 0,91] p=0,0380

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 4 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (14,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,27 [0,09; 0,78]; p=0,0110), das Relative Risiko (RR=0,30 [0,11; 0,83]; p=0,0200) und die Risikodifferenz (RD=-10,50% [-17,30%; -3,70%]; p=0,0025) 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=0,12 [0,03; 0,44]; p=0,0013).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 4 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (12,1%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-7,00% [-14,00%; -1,00%]; p=0,0221). 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=0,12 [0,03; 0,47]; p=0,0023).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 4 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (14,9%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,19 [0,04; 0,88]; p=0,0328). 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=0,07 [0,01; 0,38]; p=0,0022).

Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 10 Ereignisse (11,1%) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (17,8%). 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=0,31 [0,14; 0,69]; p=0,0038).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 10 Ereignisse (11,1%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (27,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds

Ratio (OR=0,33 [0,16; 0,69]; p=0,0032), das Relative Risiko (RR=0,40 [0,21; 0,76]; p=0,0050) und die Risikodifferenz (RD=-16,00% [-26,00%; -7,00%]; p=0,0005) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 14,88 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,15 [0,07; 0,32]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 10 Ereignisse (11,1%) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (17,8%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,33 [0,12; 0,94]; p=0,0367). 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=0,14 [0,05; 0,40]; p=0,0003).

Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) im Behandlungsarm 11 Ereignisse (12,2%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (23,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,45 [0,22; 0,93]; p=0,0284), das Relative Risiko (RR=0,52 [0,28; 0,96]; p=0,0364) und die Risikodifferenz (RD=-11,30% [-20,60%; -2,10%]; p=0,0163) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 20,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,19 [0,09; 0,44]; p<0,0001).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) im Behandlungsarm 11 Ereignisse (12,2%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (27,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,38 [0,18; 0,77]; p=0,0075), das Relative Risiko (RR=0,45 [0,25; 0,83]; p=0,0105) und die Risikodifferenz (RD=-15,00% [-24,00%; -5,00%]; p=0,0023) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 12,98 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,15 [0,07; 0,33]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) im Behandlungsarm 11 Ereignisse (12,2%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (23,6%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,29 [0,11; 0,77]; p=0,0128). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 20,50 Monate im

Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,09 [0,03; 0,27]; $p < 0,0001$).

Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (14,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,27 [0,11; 0,65]; $p = 0,0035$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 28 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,22 [0,09; 0,55]; $p = 0,0012$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (14,9%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,32 [0,10; 0,99]; $p = 0,0474$). 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=0,10 [0,03; 0,33]; $p = 0,0002$).

Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 7 Ereignisse (7,8%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (16,7%). Für das Odds Ratio (OR=0,42 [0,18; 1,00]; $p = 0,0465$) und die Risikodifferenz (RD=-8,90% [-16,70%; -1,10%]; $p = 0,0260$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,20 [0,08; 0,51]; $p = 0,0007$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 7 Ereignisse (7,8%) und im

Kontrollarm 19 Ereignisse (10,9%). 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,25 [0,09; 0,69]; p=0,0075).

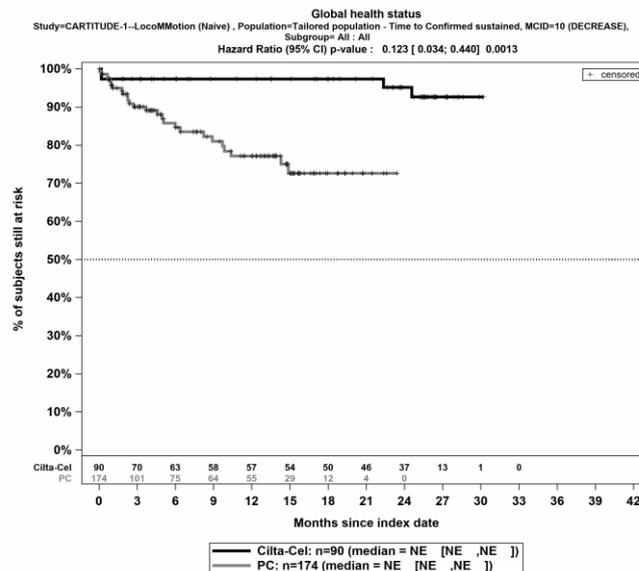
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 7 Ereignisse (7,8%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (16,7%). Für das Odds Ratio ergibt sich kein signifikanter Unterschied 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=0,13 [0,04; 0,47]; p=0,0018).

Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 4 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,9%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-6,50% [-12,80%; -0,20%]; p=0,0437). 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=0,17 [0,05; 0,61]; p=0,0062).

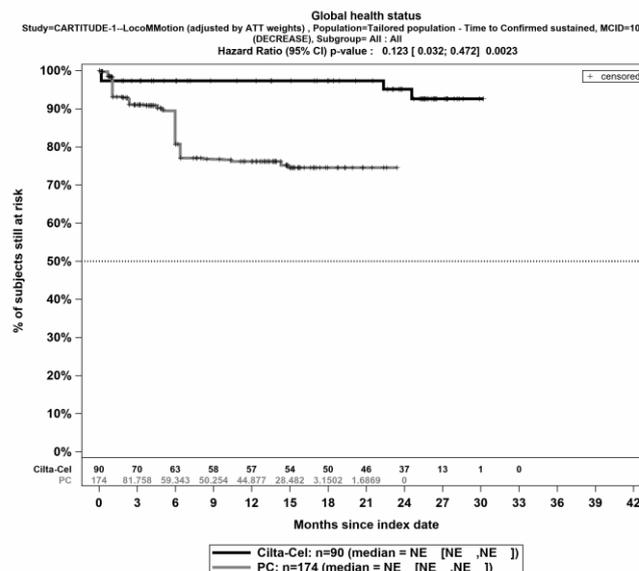
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 4 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (5,7%). Für das Odds 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=0,24 [0,06; 1,00]; p=0,0493).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 4 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,9%). Für das Odds Ratio ergibt sich kein signifikanter Unterschied 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=0,18 [0,04; 0,91]; p=0,0380).



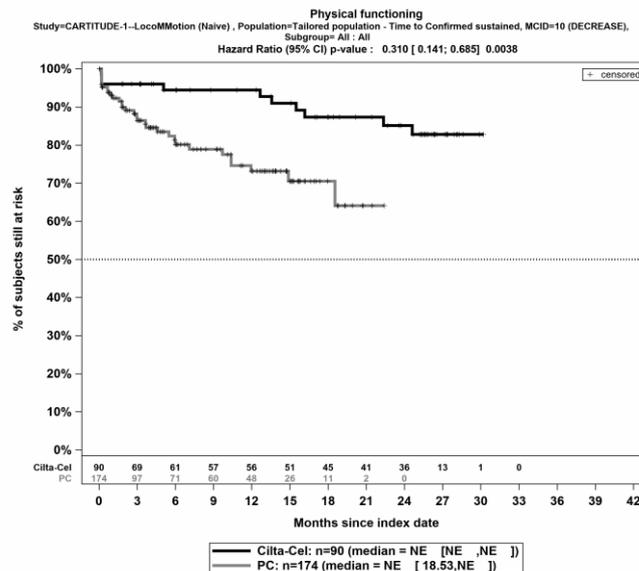
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



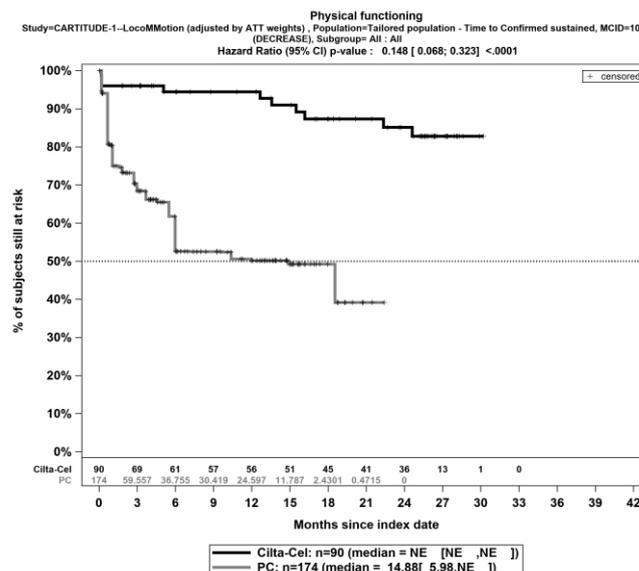
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



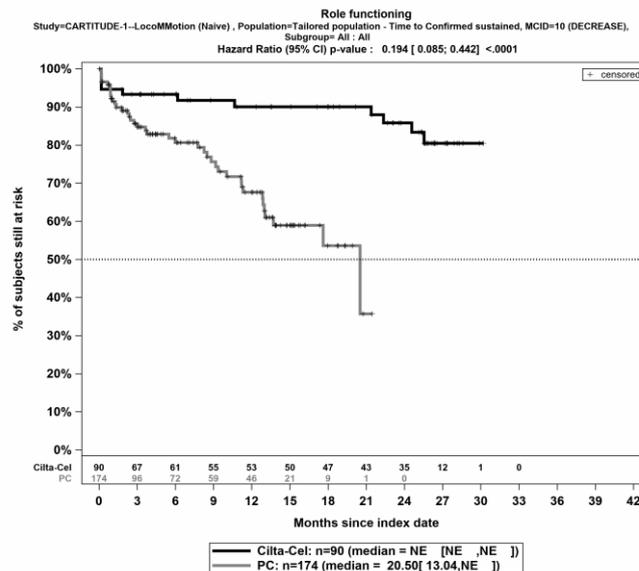
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



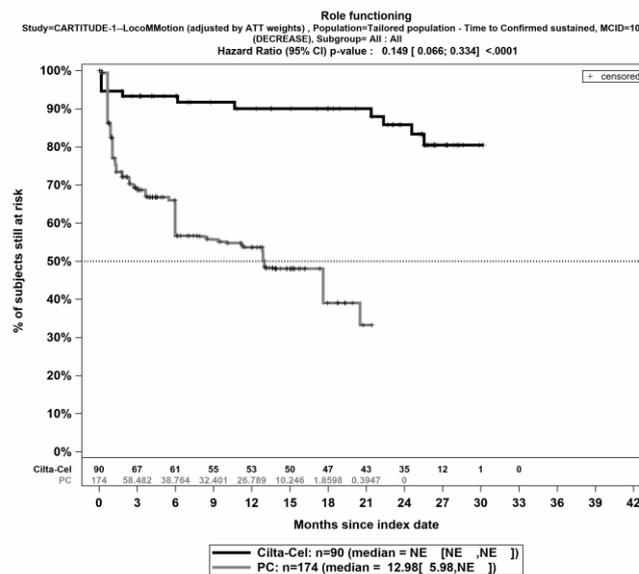
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-236: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



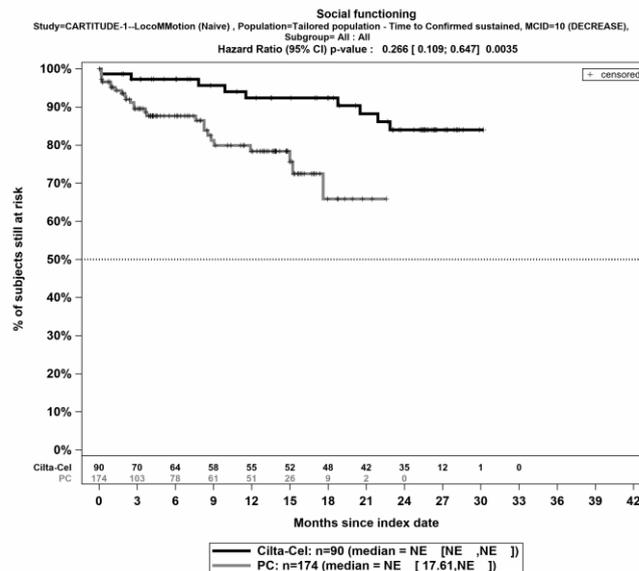
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



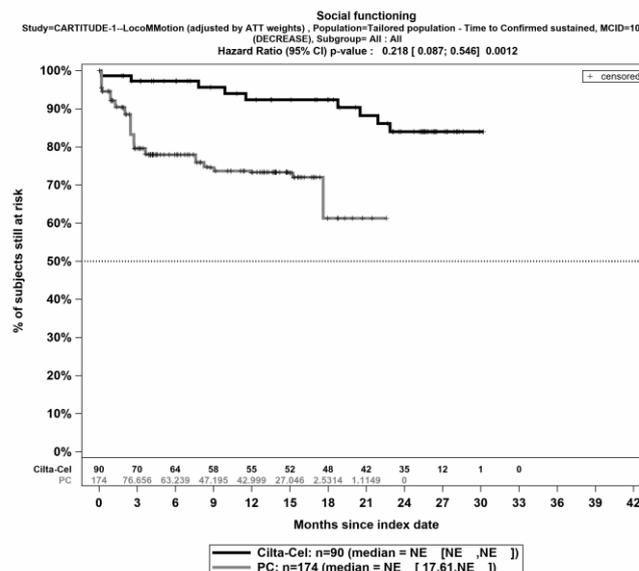
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



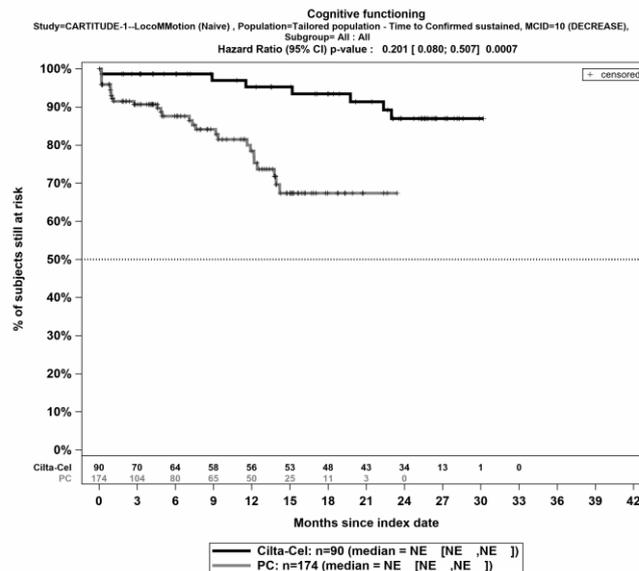
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier Kurven für *Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



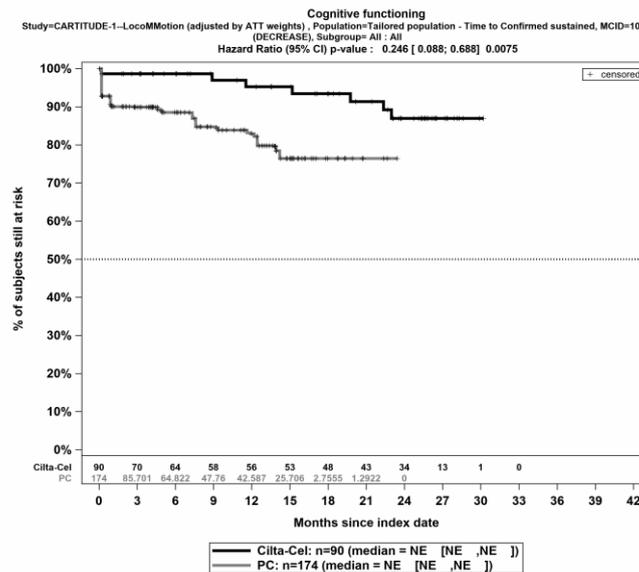
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier Kurven für *Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



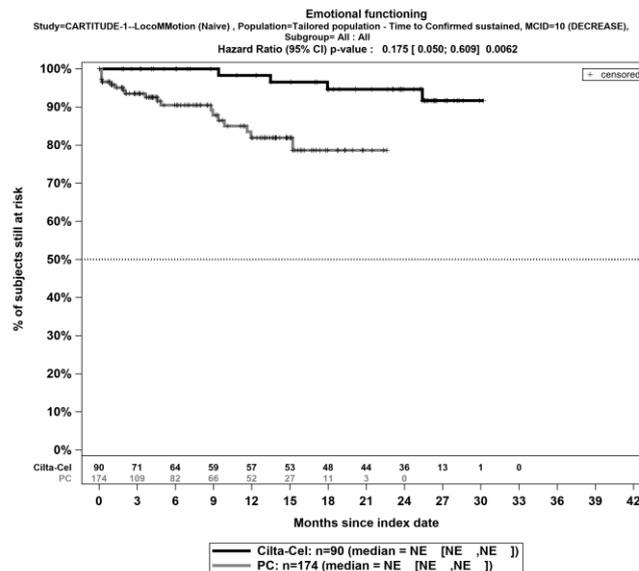
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



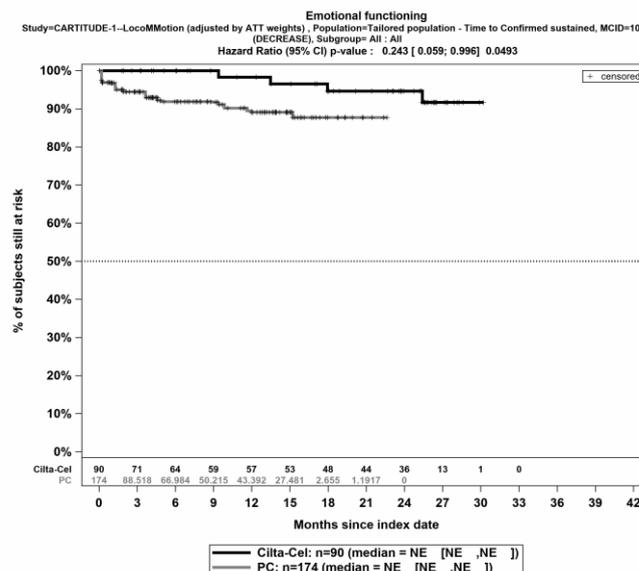
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier Kurven für *Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier Kurven für *Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.3.2 EORTC QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-1	<p><i>Operationalisierung:</i></p> <p>Der EORTC QLQ-MY20 ist ein erkrankungsspezifisches, speziell für Patienten mit Multiplem Myelom entwickeltes, patientenberichtetes Instrument, das in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen verwendet wird. Das Instrument EORTC QLQ-MY20 umfasst 20 Einzelfragen, aus denen 4 Skalen abgeleitet werden. Der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Funktionsskalen und die zugehörigen Items zugeordnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Items betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gedanken an die Erkrankung • Besorgnis über das Sterben • Besorgnis über den Gesundheitszustand in der Zukunft <p>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 (besseres) Funktionsniveau.</p> <p>Die Änderung in den Items der Funktionsskalen wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Index-Zeitpunkt.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte:</i></p> <p>Als Index-Zeitpunkt ist in der Studie CARTITUDE-1 Screening (≤ 28 Tage vor Apherese) definiert. Darauf folgen Erhebungen zu Tag 7, Tag 28, Tag 56, Tag 78 und Tag 100 nach Infusion, danach regelmäßig alle 28 Tage.</p> <p><i>Analyse-Population:</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der PRO-Population durchgeführt definiert als die Population aller Studienteilnehmer (alle Patienten mit Apherese), bei denen eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte erfolgte. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies Patienten der Studienphase 2 (USA-Kohorte und Japan-Kohorte).</p> <p><i>Zensierung:</i></p> <p>Sofern im Rahmen von zeitadjustierten Responderanalysen das jeweilige Responsekriterium nicht vor der letzten verfügbaren Erhebung erfüllt ist, erfolgt die Zensierung zu diesem Zeitpunkt. Verfügbare Erhebungen nach Krankheitsprogression</p>

	<p>gehen in die Analyse ein. Aufgrund des Vorliegens eines Anteiles von Patienten mit einer einmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt von über 10%, erfolgt eine Zensierung dieser Patienten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung.</p> <p><i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 11.01.2022 (USA-Kohorte) und 28.08.2022 (Japan-Kohorte).</p>
LocoMMotion	<p><i>Operationalisierung:</i> Die Operationalisierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte:</i> Als Index-Zeitpunkt ist in der Studie LocoMMotion der Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Zyklus 1, Tag 1) definiert. Darauf folgen Erhebungen zu Zyklus 1 Tag 8 und zu Beginn jedes weiteren Zyklus bzw. nach Therapieende alle 4 Wochen.</p> <p><i>Analyse-Population:</i> Die Auswertungen werden in der PRO-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, bei denen eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte erfolgte. In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle Patienten nach dem Screening, damit entspricht die PRO-Population der ITT-Population.</p> <p><i>Zensierung:</i> Die Zensierung erfolgt analog zur Studie CARTITUDE-1.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 4. Datenschnitt vom 02.11.2021.</p>
Emulierte Zielstudie (CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion)	<p>Die Beschreibung der Operationalisierung, der Erhebungszeitpunkte, der Analyse-Population, der Zensierung und der Datenschnitte erfolgt auf Ebene der Einzelstudien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.</p> <p><i>Auswertungen:</i> Es werden zeitadjustierte Responderanalysen durchgeführt. Als Responsekriterium ist die validierte MCID von 10 Punkten definiert. Dargestellt werden die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung, die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung und die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verbesserung. Die Auswertungen erfolgen analog zum Endpunkt EQ-5D VAS.</p>
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention To Treat; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)</p>	

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

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

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für EORTC QLQ-MY20 –Funktionsskalen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	nein	ja	ja	nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label Studien, die für vergleichende Analysen im Sinne der Nachbildung einer Zielstudie herangezogen werden. Das Verzerrungspotenzial der emulierten Zielstudie auf Studienebene wird als gering eingestuft. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. In der Studie CARTITUDE-1 wurden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Studienphase 2 erhoben. Alle Patienten, die in der Studienphase 2 der Studie CARTITUDE-1 eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Alle Patienten, die in die Studie LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es liegt kein Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar. Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen an vergleichende Evidenz ohne Randomisierung zur Nachbildung einer Zielstudie. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *EORTC-QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen* werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes *EORTC-*

QLQ-MY20 als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte untersucht. Die Rücklaufquoten werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten und sind für das Instrument *EORTC-QLQ-MY20* in Tabelle 4-92 dargestellt.

Tabelle 4-92: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC-QLQ-MY20 nach Erhebungszeitpunkt

Ciltacel			Patientenindividuelle Therapie		
Erhebungszeitpunkt	N=90		Erhebungszeitpunkt	N=174	
	Erwartet N	Erhalten n (%)		Erwartet N	Erhalten n (%)
Screening	90	83 (92,2%)	Zyklus 1, Tag 1	174	153 (87,9%)
Tag 7	90	66 (73,3%)	Zyklus 1, Tag 8	174	83 (47,7%)
Tag 28	90	65 (72,2%)	Zyklus 2, Tag 1	171	103 (60,2%)
Tag 56	87	65 (74,7%)	Zyklus 3, Tag 1	163	82 (50,3%)
Tag 78	86	59 (68,6%)	Zyklus 4, Tag 1	152	65 (42,8%)
Tag 100	84	64 (76,2%)	Zyklus 5, Tag 1	149	48 (32,2%)
Tag 128	84	54 (64,3%)	Zyklus 6, Tag 1	141	47 (33,3%)
Tag 156	84	50 (59,5%)	Zyklus 7, Tag 1	132	38 (28,8%)
Tag 184	81	54 (66,7%)	Zyklus 8, Tag 1	120	33 (27,5%)
Tag 212	80	47 (58,8%)	Zyklus 9, Tag 1	112	32 (28,6%)
Tag 240	80	44 (55,0%)	Zyklus 10, Tag 1	108	28 (25,9%)
Tag 268	80	47 (58,8%)	Zyklus 11, Tag 1	106	23 (21,7%)
Tag 296	79	49 (62,0%)	Zyklus 12, Tag 1	102	21 (20,6%)
Tag 324	78	50 (64,1%)	Zyklus 13, Tag 1	99	17 (17,2%)
Tag 352	77	46 (59,7%)	Zyklus 14, Tag 1	98	15 (15,3%)
Tag 380	76	40 (52,6%)	Zyklus 15, Tag 1	95	16 (16,8%)
Tag 408	76	41 (53,9%)	Zyklus 16, Tag 1	93	13 (14,0%)
Tag 436	75	38 (50,7%)	Zyklus 17, Tag 1	92	10 (10,9%)
Tag 464	74	38 (51,4%)	Zyklus 18, Tag 1	90	8 (8,9%)
Tag 492	73	38 (52,1%)	Zyklus 19, Tag 1	88	4 (4,5%)
Tag 520	72	29 (40,3%)	Zyklus 20, Tag 1	87	6 (6,9%)
Tag 548	71	29 (40,8%)	Zyklus 21, Tag 1	86	3 (3,5%)
Tag 576	70	25 (35,7%)	Zyklus 22, Tag 1	85	1 (1,2%)

Tag 604	70	32 (45,7%)	Zyklus 23, Tag1	84	1 (1,2%)
Tag 632	69	33 (47,8%)	Zyklus 24, Tag1	83	0 (0,0%)
Tag 660	69	30 (43,5%)			
Tag 688	68	33 (48,5%)			
Tag 716	67	34 (50,7%)			
Tag 744	67	27 (40,3%)			
Tag 772	67	30 (44,8%)			
Tag 800	64	22 (34,4%)			
Tag 828	64	11 (17,2%)			
Tag 856	64	5 (7,8%)			
Tag 884	64	2 (3,1%)			
Tag 912	64	2 (3,1%)			
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten					
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)					

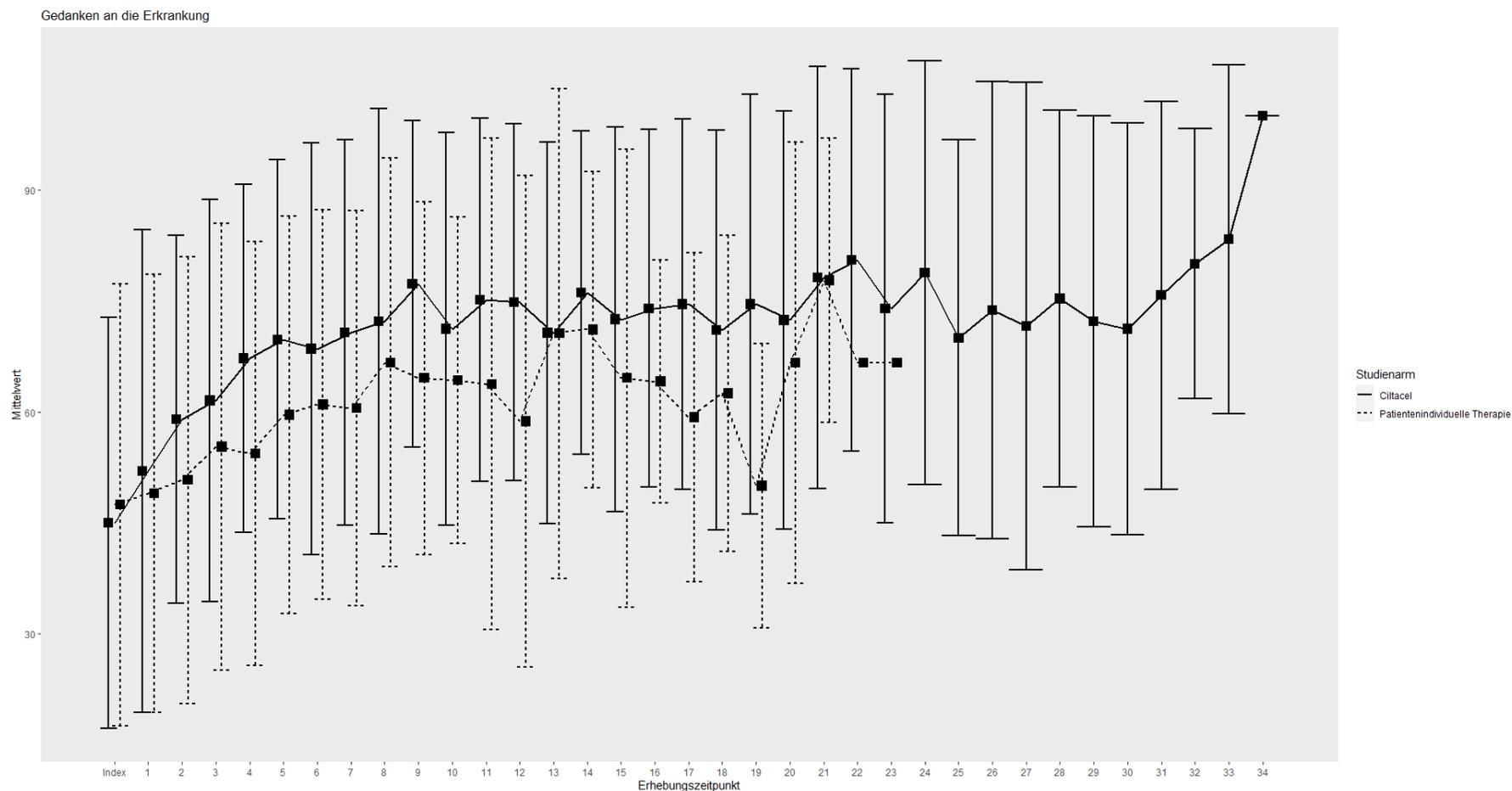
Zum Index-Zeitpunkt liegt die Rücklaufquote in beiden Behandlungsgruppen über 80% (92,2% in CARTITUDE-1, 87,9% in LocoMMotion). In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten in den Folgerhebungen unterhalb von 80%. In der Studie CARTITUDE-1 besteht die Limitation, dass nicht alle eingeschlossenen Patienten eine Infusion mit Ciltacel erhalten haben. Es kann angenommen werden, dass dies die Rücklaufquote beeinträchtigt. Des Weiteren endet gemäß Studienprotokoll die enge Monitorierung der Patienten zu Tag 100 nach Infusion, was einen weiteren Rückgang der Rücklaufquote zur Folge hat. Bis ungefähr ein Jahr nach Infusion kann eine Rücklaufquote von ungefähr 60% aufrechterhalten werden. Da es sich bei der Studie LocoMMotion um eine nicht-interventionelle Studie handelt, ist ein früher Rückgang der Rücklaufquoten erwartbar. Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote und zudem ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt *EORTC-QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen* als hoch eingestuft.

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

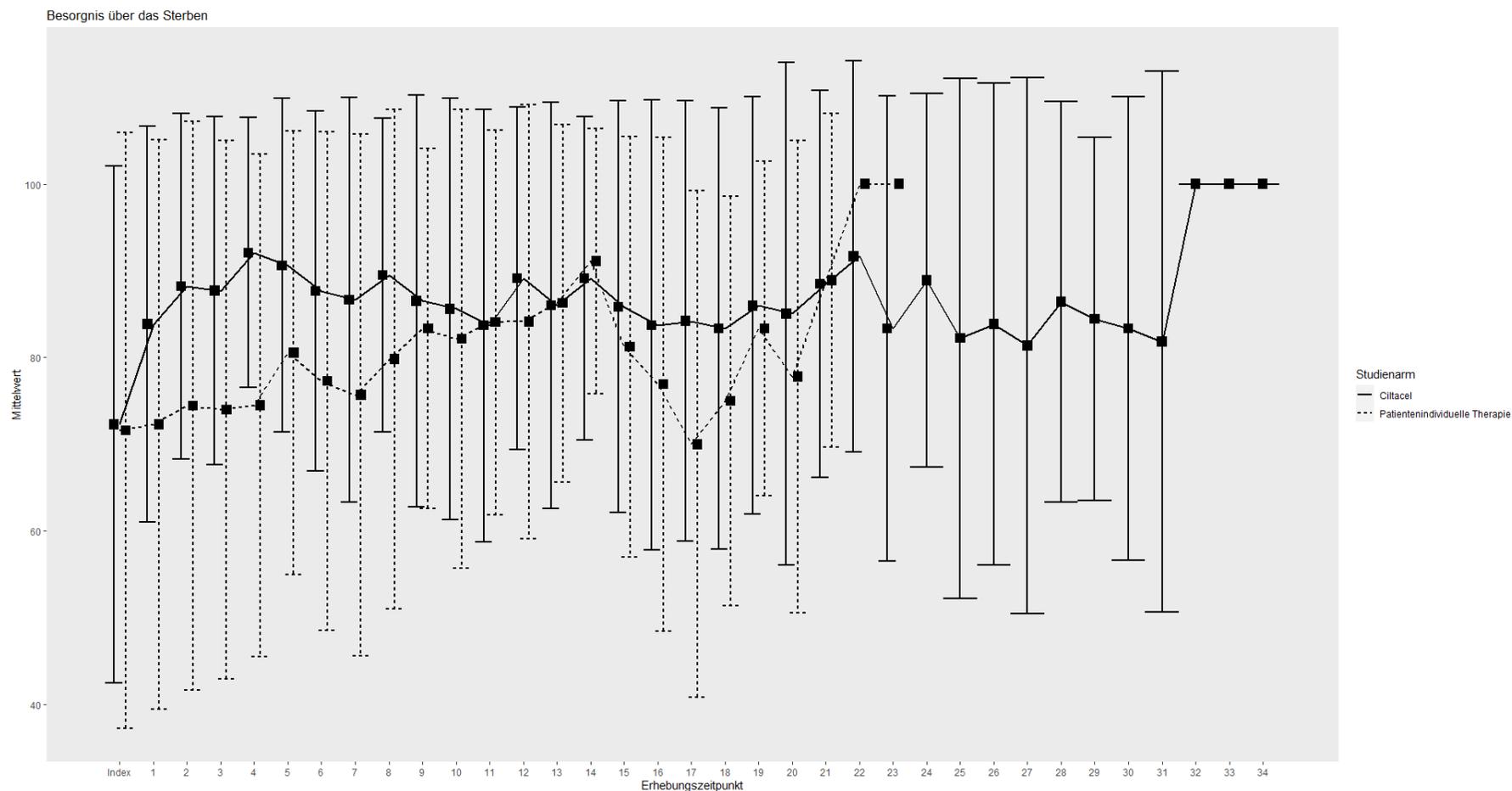
des Vergleichs einer einmaligen Infusion gegenüber der dauerhaften Verabreichung der Vergleichstherapien in der Studie LocoMMotion ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist. Die bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist geeignet, diese Verzerrung zu relativieren. Die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung zielt darauf ab, nachhaltige Veränderungen abzubilden. Aufgrund der insbesondere in späteren Erhebungen der Studie LocoMMotion sehr geringen Rücklaufquoten und den Unterschieden in der Beobachtungsdauer ist diese Auswertung jedoch als verzerrt einzuordnen.

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.



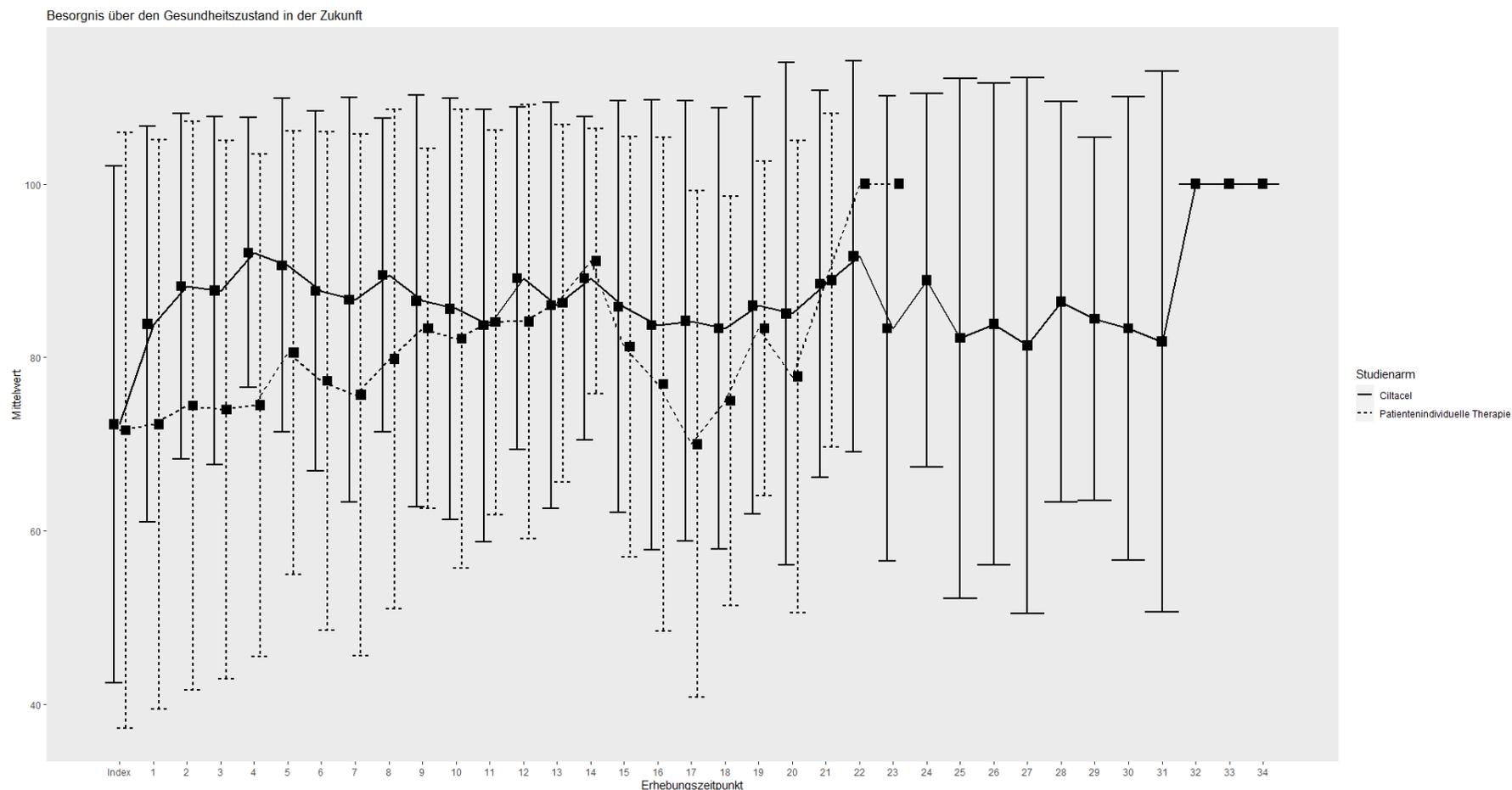
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-245: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen – Gedanken an die Erkrankung* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-246: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen – Besorgnis über das Sterben* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-247: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC-QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen – Besorgnis über den Gesundheitszustand in der Zukunft* aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Tabelle 4-93: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Items der Funktionsskalen - Erste Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	59/90 (65,6%)	1,87 [0,99; 2,66]	70/174 (40,2%)	7,56 [3,48; 13,60]	2,83 [1,66; 4,80] p<0,0001	1,63 [1,29; 2,06] p<0,0001	25,30% [13,10%; 37,60%] p<0,0001	1,82 [1,29; 2,58] p=0,0007
ATT ^c	59/90 (65,6%)	1,87 [0,99; 2,66]	40/174 (23,0%)	NA [13,60; NA]	6,42 [3,67; 11,25] p<0,0001	2,87 [2,10; 3,92] p<0,0001	43,00% [31,00%; 54,00%] p<0,0001	2,92 [1,95; 4,37] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	59/90 (65,6%)	1,87 [0,99; 2,66]	70/174 (40,2%)	7,56 [3,48; 13,60]	3,77 [1,81; 7,86] p=0,0004	2,43 [0,76; 7,77] p=0,1312	24,00% [9,00%; 39,00%] p=0,0015	1,82 [1,15; 2,91] p=0,0115
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	38/90 (42,2%)	25,59 [0,95; NA]	39/174 (22,4%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,46; 4,38] p=0,0008	1,88 [1,30; 2,72] p=0,0007	19,80% [7,90%; 31,70%] p=0,0011	2,16 [1,38; 3,39] p=0,0008
ATT ^c	38/90 (42,2%)	25,59 [0,95; NA]	28/174 (16,1%)	NA [NA; NA]	3,88 [2,16; 6,95] p<0,0001	2,66 [1,75; 4,05] p<0,0001	26,00% [15,00%; 38,00%] p<0,0001	2,39 [1,46; 3,92] p=0,0005

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	38/90 (42,2%)	25,59 [0,95; NA]	39/174 (22,4%)	NA [NA; NA]	3,38 [1,60; 7,15] p=0,0014	3,43 [0,79; 14,89] p=0,0982	22,00% [4,00%; 39,00%] p=0,0140	2,44 [1,33; 4,49] p=0,0041
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	50/90 (55,6%)	2,60 [1,84; 9,99]	77/174 (44,3%)	4,53 [2,99; 8,94]	1,57 [0,94; 2,63] p=0,0820	1,25 [0,98; 1,61] p=0,0733	11,30% [-1,30%; 23,90%] p=0,0797	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6740
ATT ^c	50/90 (55,6%)	2,60 [1,84; 9,99]	55/174 (31,6%)	7,20 [3,68; NA]	2,70 [1,60; 4,56] p=0,0002	1,75 [1,32; 2,33] p=0,0001	24,00% [12,00%; 36,00%] p=0,0002	1,29 [0,88; 1,91] p=0,1986
Multivariable Regression ^d	50/90 (55,6%)	2,60 [1,84; 9,99]	77/174 (44,3%)	4,53 [2,99; 8,94]	1,68 [0,85; 3,34] p=0,1373	1,91 [0,65; 5,67] p=0,2346	11,00% [-5,00%; 27,00%] p=0,1760	1,14 [0,69; 1,86] p=0,6086

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 59 Ereignisse (65,6%) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (40,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,83 [1,66; 4,80]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,63 [1,29; 2,06]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=25,30% [13,10%; 37,60%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,87 Monate im Behandlungsarm und 7,56 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,82 [1,29; 2,58]; $p = 0,0007$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 59 Ereignisse (65,6%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (23,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,42 [3,67; 11,25]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,87 [2,10; 3,92]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=43,00% [31,00%; 54,00%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,87 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,92 [1,95; 4,37]; $p < 0,0001$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 59 Ereignisse (65,6%) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (40,2%). Für das Odds Ratio (OR=3,77 [1,81; 7,86]; $p = 0,0004$) und die Risikodifferenz (RD=24,00% [9,00%; 39,00%]; $p = 0,0015$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,87 Monate im Behandlungsarm und 7,56 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,82 [1,15; 2,91]; $p = 0,0115$).

Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 38 Ereignisse (42,2%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (22,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,53 [1,46; 4,38]; $p = 0,0008$), das Relative Risiko (RR=1,88 [1,30; 2,72]; $p = 0,0007$) und die Risikodifferenz (RD=19,80% [7,90%; 31,70%]; $p = 0,0011$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 25,59 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,16 [1,38; 3,39]; $p = 0,0008$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 38 Ereignisse (42,2%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (16,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,88 [2,16; 6,95]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,66 [1,75; 4,05]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=26.00% [15.00%; 38.00%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 25,59 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,39 [1,46; 3,92]; $p = 0,0005$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 38 Ereignisse (42,2%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (22,4%). Für das Odds Ratio (OR=3,38 [1,60; 7,15]; $p = 0,0014$) und die Risikodifferenz (RD=22.00% [4.00%; 39.00%]; $p = 0,0140$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 25,59 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,44 [1,33; 4,49]; $p = 0,0041$).

Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

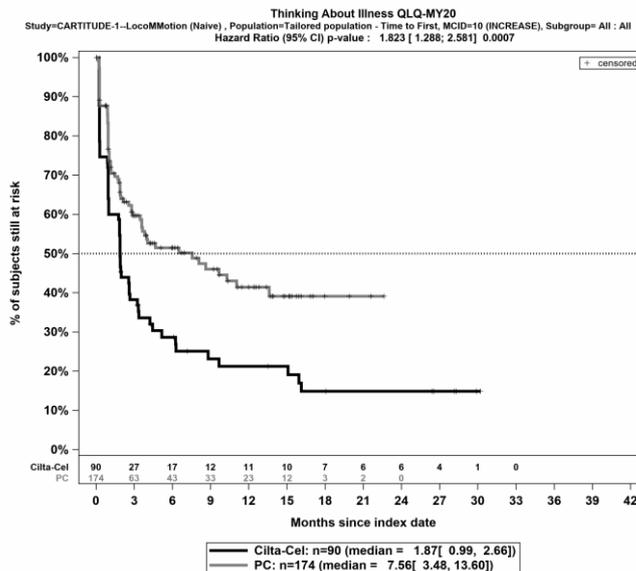
Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 50 Ereignisse (55,6%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (44,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,60 Monate im Behandlungsarm und 4,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,75; 1,56]; $p = 0,6740$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 50 Ereignisse (55,6%) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (31,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,70 [1,60; 4,56]; $p = 0,0002$), das Relative Risiko (RR=1,75 [1,32; 2,33]; $p = 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=24.00% [12.00%; 36.00%]; $p = 0,0002$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,60 Monate im Behandlungsarm und 7,20 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,88; 1,91]; $p = 0,1986$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 50 Ereignisse (55,6%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (44,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die

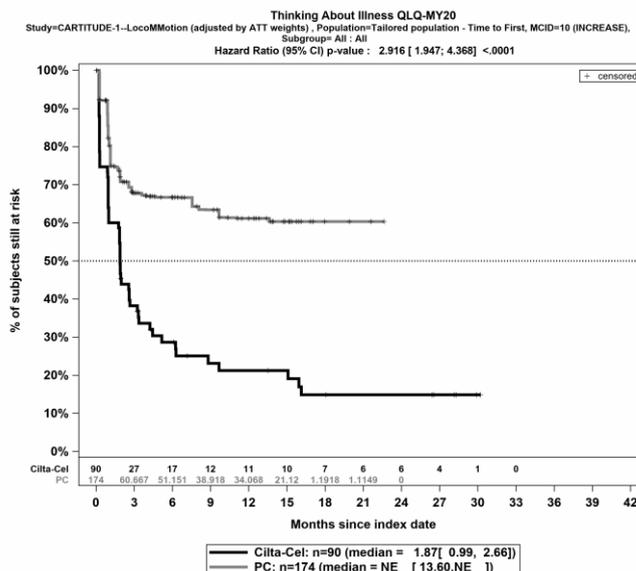
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,60 Monate im Behandlungsarm und 4,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,69; 1,86]; p=0,6086).



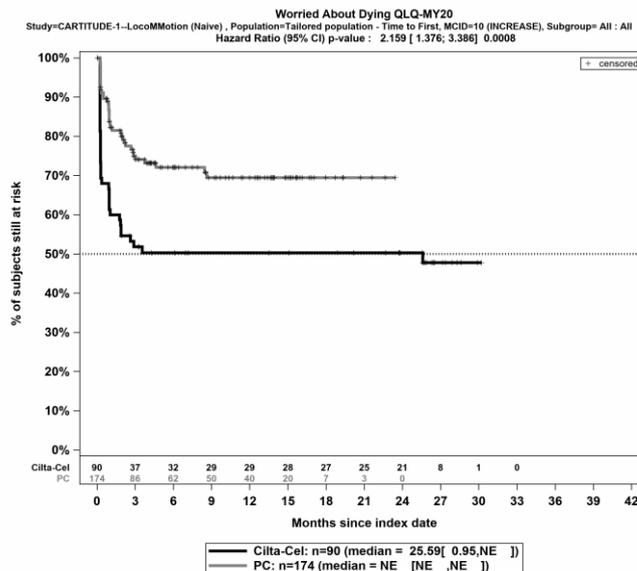
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier Kurven für *Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



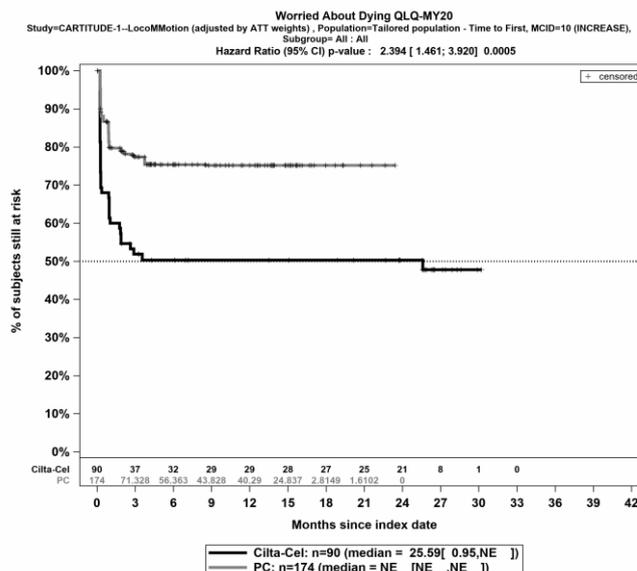
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier Kurven für *Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



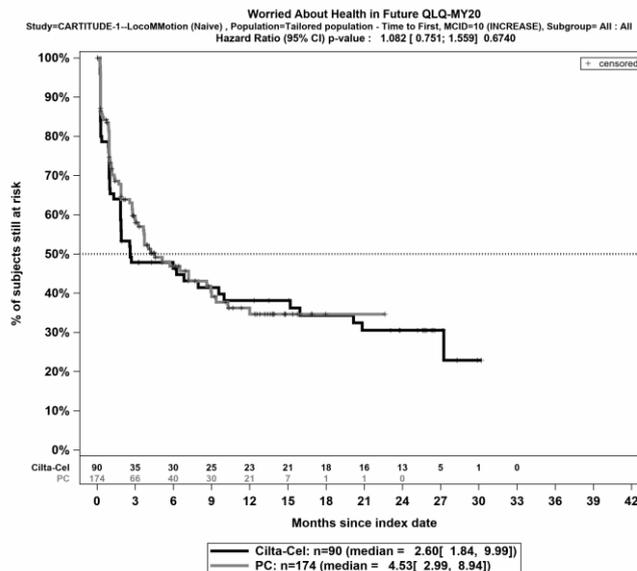
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



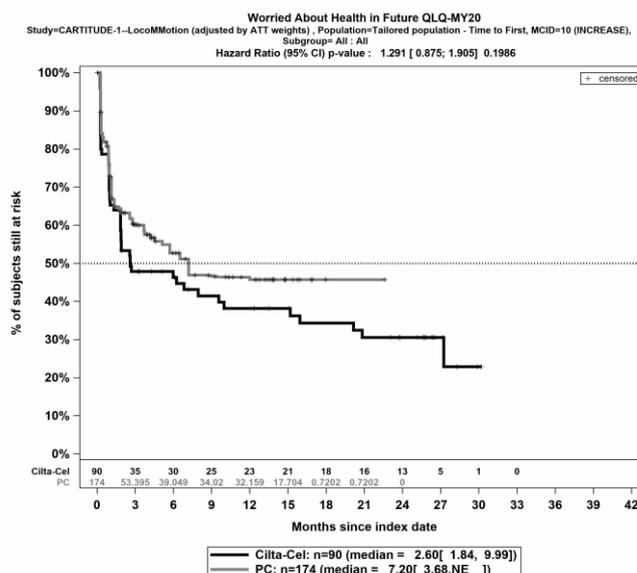
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-251: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-252: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-253: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Tabelle 4-94: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Items der Funktionsskalen - Erste Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	17/90 (18,9%)	NA [NA; NA]	69/174 (39,7%)	9,53 [5,78; 15,87]	0,35 [0,19; 0,65] p=0,0007	0,48 [0,30; 0,76] p=0,0018	-20,80% [-31,60%; -9,90%] p=0,0002	0,27 [0,15; 0,48] p<0,0001
ATT ^c	17/90 (18,9%)	NA [NA; NA]	58/174 (33,3%)	10,61 [9,53; 10,61]	0,46 [0,25; 0,85] p=0,0137	0,56 [0,35; 0,91] p=0,0182	-15,00% [-25,00%; -4,00%] p=0,0073	0,23 [0,13; 0,42] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	17/90 (18,9%)	NA [NA; NA]	69/174 (39,7%)	9,53 [5,78; 15,87]	0,50 [0,23; 1,06] p=0,0725	1,18 [0,37; 3,82] p=0,7740	-11,00% [-27,00%; 5,00%] p=0,1829	0,38 [0,19; 0,79] p=0,0097
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	18/90 (20,0%)	NA [27,40; NA]	68/174 (39,1%)	9,53 [4,86; 15,87]	0,39 [0,21; 0,71] p=0,0017	0,51 [0,33; 0,81] p=0,0037	-19,10% [-30,10%; -8,10%] p=0,0007	0,22 [0,12; 0,41] p<0,0001

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	18/90 (20,0%)	NA [27,40; NA]	74/174 (42,5%)	2,53 [1,12; 4,17]	0,34 [0,19; 0,62] p=0,0004	0,47 [0,30; 0,74] p=0,0011	-22,00% [-33,00%; -11,00%] p<0,0001	0,15 [0,08; 0,28] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	18/90 (20,0%)	NA [27,40; NA]	68/174 (39,1%)	9,53 [4,86; 15,87]	0,27 [0,12; 0,58] p=0,0008	0,92 [0,25; 3,36] p=0,8985	-21,00% [-38,00%; -5,00%] p=0,0104	0,12 [0,06; 0,27] p<0,0001
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	61/174 (35,1%)	12,26 [7,36; NA]	0,64 [0,36; 1,12] p=0,1168	0,73 [0,48; 1,09] p=0,1274	-9,50% [-21,00%; 2,00%] p=0,1043	0,54 [0,33; 0,89] p=0,0151
ATT ^c	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	59/174 (33,9%)	3,81 [2,37; NA]	0,67 [0,38; 1,17] p=0,1595	0,75 [0,50; 1,13] p=0,1692	-9,00% [-20,00%; 3,00%] p=0,1458	0,44 [0,27; 0,72] p=0,0013
Multivariable Regression ^d	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	61/174 (35,1%)	12,26 [7,36; NA]	0,62 [0,30; 1,30] p=0,2090	1,35 [0,43; 4,19] p=0,6004	-10,00% [-26,00%; 6,00%] p=0,2083	0,48 [0,24; 0,95] p=0,0352

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 17 Ereignisse (18,9%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (39,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,35 [0,19; 0,65]; p=0,0007), das Relative Risiko (RR=0,48 [0,30; 0,76]; p=0,0018) und die Risikodifferenz (RD=-20,80% [-31,60%; -9,90%]; p=0,0002) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 9,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,27 [0,15; 0,48]; p<0,0001).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 17 Ereignisse (18,9%) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (33,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,46 [0,25; 0,85]; p=0,0137), das Relative Risiko (RR=0,56 [0,35; 0,91]; p=0,0182) und die Risikodifferenz (RD=-15,00% [-25,00%; -4,00%]; p=0,0073) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 10,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,23 [0,13; 0,42]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 17 Ereignisse (18,9%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (39,7%). 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 9,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,38 [0,19; 0,79]; p=0,0097).

Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 18 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (39,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,39 [0,21; 0,71]; p=0,0017), das Relative Risiko (RR=0,51 [0,33; 0,81]; p=0,0037) und die Risikodifferenz (RD=-19,10% [-30,10%; -8,10%]; p=0,0007) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 9,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,22 [0,12; 0,41]; p<0,0001).

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

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 18 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 74 Ereignisse (42,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,34 [0,19; 0,62]; p=0,0004), das Relative Risiko (RR=0,47 [0,30; 0,74]; p=0,0011) und die Risikodifferenz (RD=-22.00% [-33.00%; -11.00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 2,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,15 [0,08; 0,28]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 18 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (39,1%). Für das Odds Ratio (OR=0,27 [0,12; 0,58]; p=0,0008) und die Risikodifferenz (RD=-21.00% [-38.00%; -5.00%]; p=0,0104) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 9,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,12 [0,06; 0,27]; p<0,0001).

Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

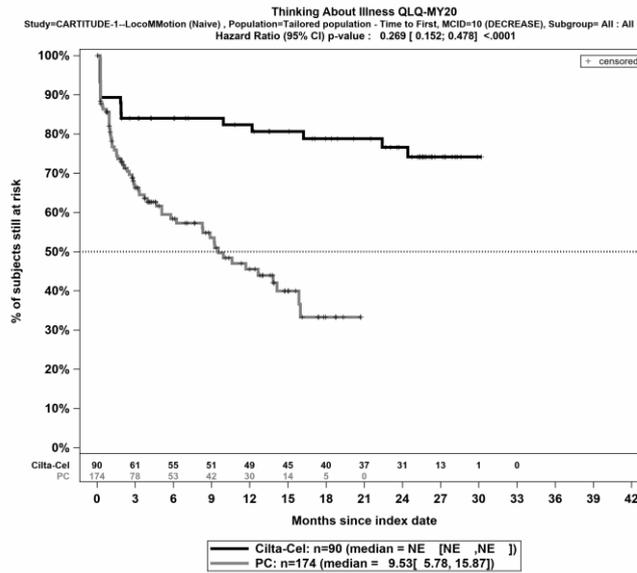
Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (35,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 12,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,54 [0,33; 0,89]; p=0,0151).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (33,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 3,81 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,44 [0,27; 0,72]; p=0,0013).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (35,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 12,26

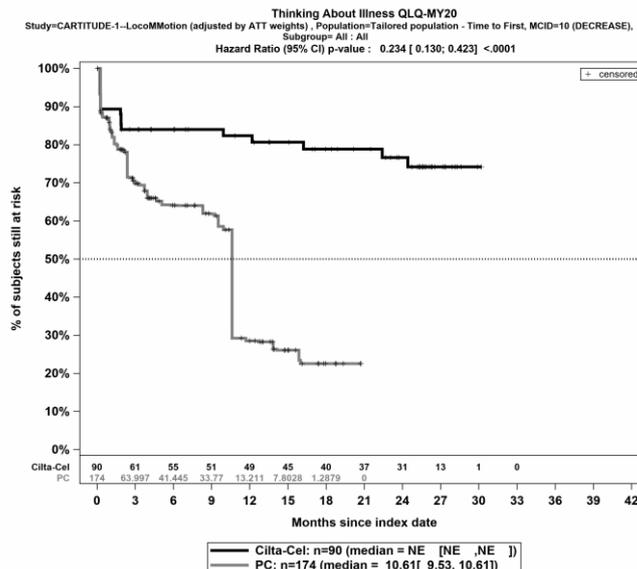
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,48 [0,24; 0,95]; p=0,0352).



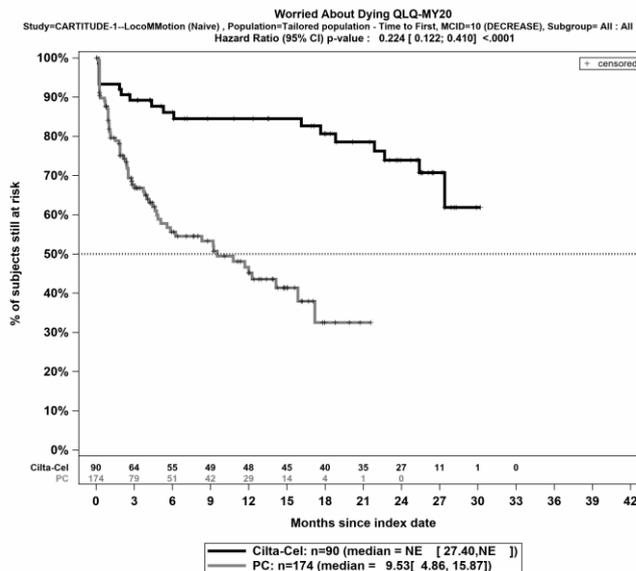
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier Kurven für *Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



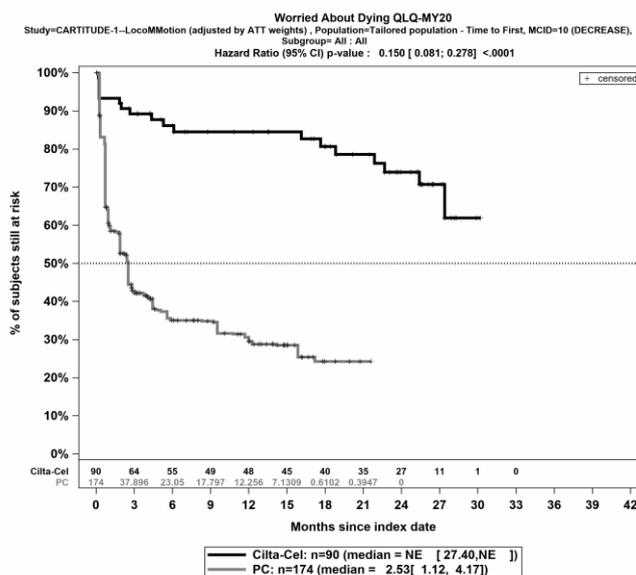
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-255: Kaplan-Meier Kurven für *Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



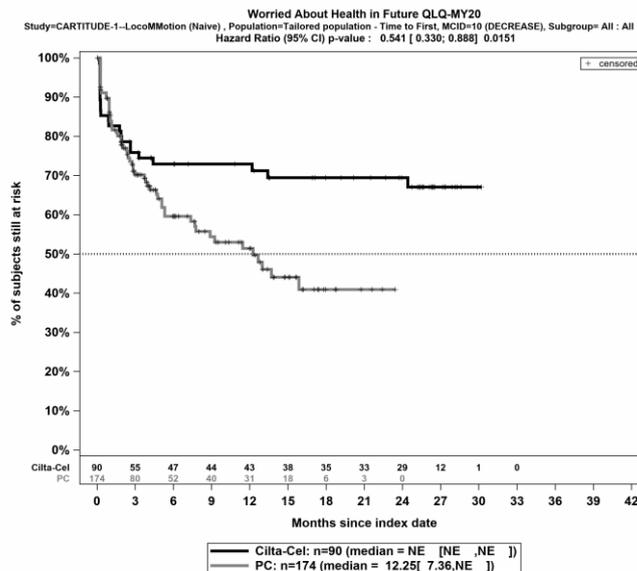
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



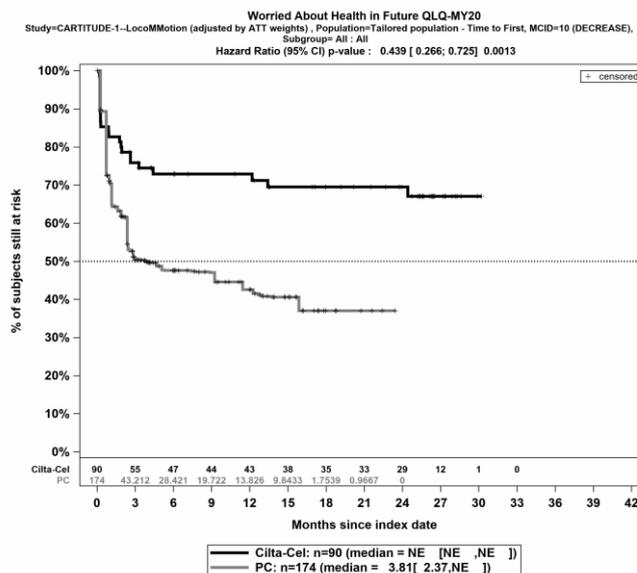
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-258: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-259: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Tabelle 4-95: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Items der Funktionsskalen - Bestätigte Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	51/90 (56,7%)	6,04 [4,37; 9,96]	47/174 (27,0%)	NA [8,77; NA]	3,53 [2,07; 6,03] p<0,0001	2,10 [1,55; 2,84] p<0,0001	29,70% [17,50%; 41,80%] p<0,0001	1,81 [1,21; 2,70] p=0,0040
ATT ^c	51/90 (56,7%)	6,04 [4,37; 9,96]	28/174 (16,1%)	NA [NA; NA]	6,93 [3,87; 12,41] p<0,0001	3,57 [2,42; 5,26] p<0,0001	41,00% [29,00%; 52,00%] p<0,0001	2,70 [1,69; 4,31] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	51/90 (56,7%)	6,04 [4,37; 9,96]	47/174 (27,0%)	NA [8,77; NA]	4,51 [2,17; 9,37] p<0,0001	3,02 [0,83; 11,01] p=0,0928	31,00% [15,00%; 47,00%] p=0,0002	2,20 [1,25; 3,86] p=0,0060
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	33/90 (36,7%)	NA [3,35; NA]	30/174 (17,2%)	NA [NA; NA]	2,78 [1,55; 4,97] p=0,0005	2,13 [1,39; 3,25] p=0,0005	19,40% [8,00%; 30,90%] p=0,0009	2,13 [1,29; 3,52] p=0,0029
ATT ^c	33/90 (36,7%)	NA [3,35; NA]	23/174 (13,2%)	NA [NA; NA]	3,79 [2,05; 7,00] p<0,0001	2,77 [1,73; 4,42] p<0,0001	23,00% [12,00%; 35,00%] p<0,0001	2,35 [1,37; 4,02] p=0,0019

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	33/90 (36,7%)	NA [3,35; NA]	30/174 (17,2%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,36; 6,57] p=0,0063	NA [NA; NA] NA ^e	17,00% [0,00%; 35,00%] p=0,0546	2,09 [1,07; 4,08] p=0,0311
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	41/90 (45,6%)	8,28 [3,25; NA]	50/174 (28,7%)	19,29 [7,95; NA]	2,08 [1,22; 3,52] p=0,0065	1,58 [1,15; 2,19] p=0,0055	16,80% [4,50%; 29,10%] p=0,0073	1,34 [0,88; 2,05] p=0,1764
ATT ^c	41/90 (45,6%)	8,28 [3,25; NA]	30/174 (17,2%)	NA [19,29; NA]	4,03 [2,27; 7,13] p<0,0001	2,65 [1,78; 3,94] p<0,0001	28,00% [17,00%; 40,00%] p<0,0001	1,98 [1,23; 3,20] p=0,0051
Multivariable Regression ^d	41/90 (45,6%)	8,28 [3,25; NA]	50/174 (28,7%)	19,29 [7,95; NA]	2,51 [1,24; 5,11] p=0,0109	2,64 [0,77; 9,10] p=0,1221	20,00% [3,00%; 36,00%] p=0,0184	1,66 [0,93; 2,98] p=0,0893

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 51 Ereignisse (56,7%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (27,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,53 [2,07; 6,03]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,10 [1,55; 2,84]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=29,70% [17,50%; 41,80%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,04 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,81 [1,21; 2,70]; $p = 0,0040$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 51 Ereignisse (56,7%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (16,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,93 [3,87; 12,41]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=3,57 [2,42; 5,26]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=41,00% [29,00%; 52,00%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,04 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,70 [1,69; 4,31]; $p < 0,0001$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 51 Ereignisse (56,7%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (27,0%). Für das Odds Ratio (OR=4,51 [2,17; 9,37]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=31,00% [15,00%; 47,00%]; $p = 0,0002$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,04 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,20 [1,25; 3,86]; $p = 0,0060$).

Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 33 Ereignisse (36,7%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (17,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,78 [1,55; 4,97]; $p = 0,0005$), das Relative Risiko (RR=2,13 [1,39; 3,25]; $p = 0,0005$) und die Risikodifferenz (RD=19,40% [8,00%; 30,90%]; $p = 0,0009$) 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=2,13 [1,29; 3,52]; $p = 0,0029$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Bestätigte

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

Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 33 Ereignisse (36,7%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (13,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,79 [2,05; 7,00]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,77 [1,73; 4,42]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=23.00% [12.00%; 35.00%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,35 [1,37; 4,02]; $p = 0,0019$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 33 Ereignisse (36,7%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (17,2%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,99 [1,36; 6,57]; $p = 0,0063$). 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=2,09 [1,07; 4,08]; $p = 0,0311$).

Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

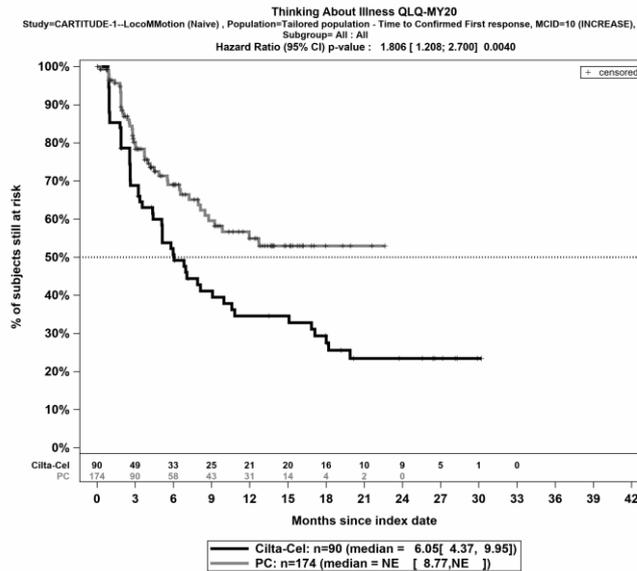
Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 41 Ereignisse (45,6%) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (28,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,08 [1,22; 3,52]; $p = 0,0065$), das Relative Risiko (RR=1,58 [1,15; 2,19]; $p = 0,0055$) und die Risikodifferenz (RD=16,80% [4,50%; 29,10%]; $p = 0,0073$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,28 Monate im Behandlungsarm und 19,29 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,34 [0,88; 2,05]; $p = 0,1764$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 41 Ereignisse (45,6%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (17,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,03 [2,27; 7,13]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,65 [1,78; 3,94]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=28.00% [17.00%; 40.00%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,28 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,98 [1,23; 3,20]; $p = 0,0051$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 41 Ereignisse (45,6%) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (28,7%). Für das Odds Ratio (OR=2,51 [1,24; 5,11]; $p = 0,0109$) und die Risikodifferenz (RD=20.00% [3.00%; 36.00%]; $p = 0,0184$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,28 Monate im Behandlungsarm und 19,29 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard

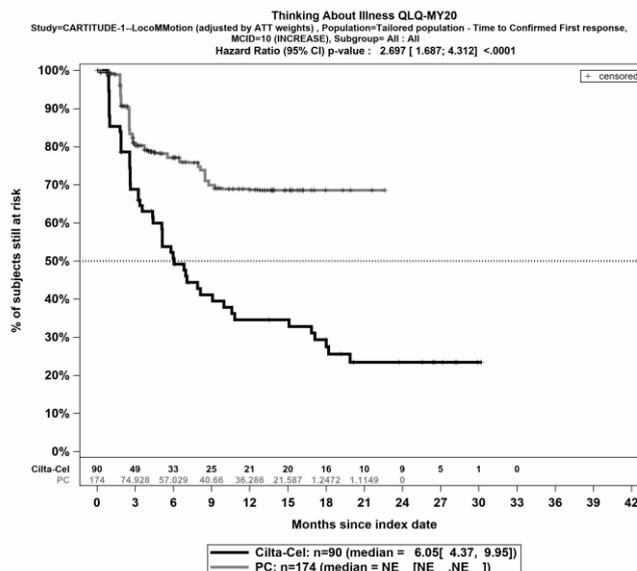
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,66 [0,93; 2,98]; p=0,0893).



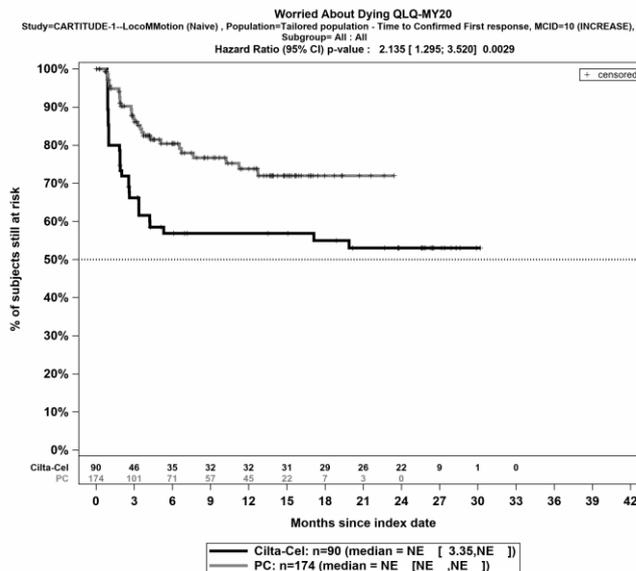
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-260: Kaplan-Meier Kurven für *Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



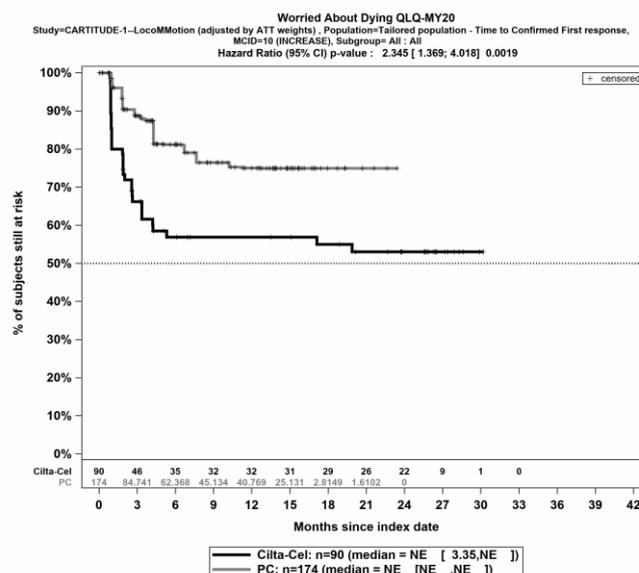
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier Kurven für *Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



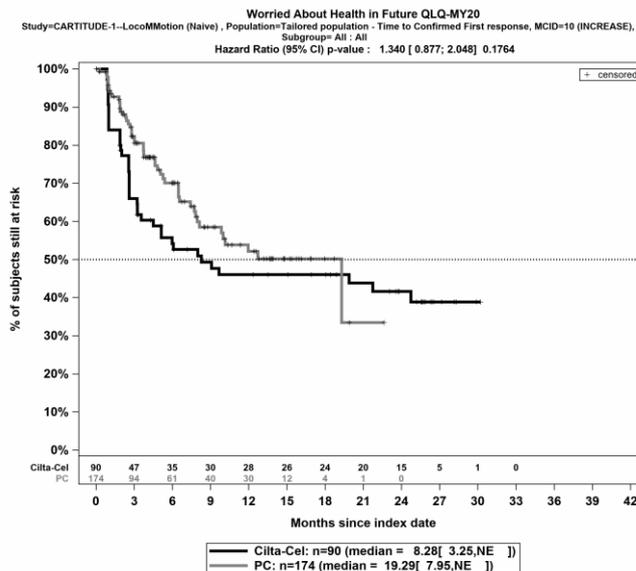
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



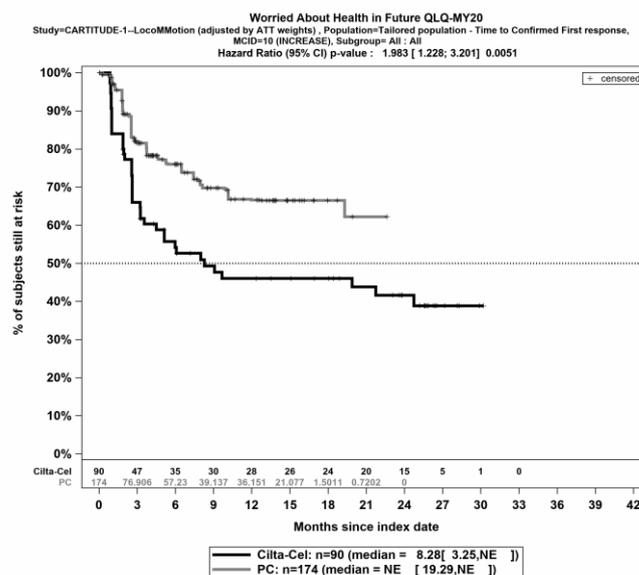
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-263: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-264: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-265: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Tabelle 4-96: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Items der Funktionsskalen - Bestätigte Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	7/90 (7,8%)	NA [NA; NA]	40/174 (23,0%)	NA [13,11; NA]	0,28 [0,12; 0,66] p=0,0022	0,34 [0,16; 0,72] p=0,0053	-15,20% [-23,60%; -6,90%] p=0,0004	0,18 [0,08; 0,43] p=0,0001
ATT ^c	7/90 (7,8%)	NA [NA; NA]	46/174 (26,4%)	13,57 [13,57; 13,57]	0,24 [0,10; 0,55] p=0,0008	0,30 [0,14; 0,63] p=0,0015	-18,00% [-27,00%; -10,00%] p<0,0001	0,12 [0,05; 0,28] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	7/90 (7,8%)	NA [NA; NA]	40/174 (23,0%)	NA [13,11; NA]	0,30 [0,11; 0,85] p=0,0226	NA [NA; NA] NA ^e	-12,00% [-29,00%; 6,00%] p=0,1943	0,18 [0,06; 0,53] p=0,0019
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	38/174 (21,8%)	NA [13,37; NA]	0,40 [0,18; 0,86] p=0,0174	0,46 [0,23; 0,90] p=0,0245	-11,80% [-20,60%; -3,10%] p=0,0078	0,15 [0,06; 0,39] p<0,0001

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	54/174 (31,0%)	8,48 [8,48; 8,48]	0,25 [0,12; 0,54] p=0,0004	0,33 [0,17; 0,63] p=0,0008	-21,00% [-30,00%; -12,00%] p<0,0001	0,08 [0,03; 0,20] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	38/174 (21,8%)	NA [13,37; NA]	0,24 [0,09; 0,64] p=0,0045	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,05 [0,01; 0,17] p<0,0001
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	30/174 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,24; 1,18] p=0,1167	0,58 [0,29; 1,17] p=0,1272	-7,20% [-15,60%; 1,10%] p=0,0896	0,42 [0,20; 0,88] p=0,0220
ATT ^c	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	39/174 (22,4%)	8,48 [8,48; NA]	0,39 [0,18; 0,84] p=0,0165	0,45 [0,23; 0,88] p=0,0206	-12,00% [-21,00%; -4,00%] p=0,0059	0,23 [0,11; 0,48] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	9/90 (10,0%)	NA [NA; NA]	30/174 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,17; 1,25] p=0,1256	NA [NA; NA] NA ^e	-6,00% [-23,00%; 11,00%] p=0,4640	0,26 [0,09; 0,73] p=0,0112

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

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

Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 7 Ereignisse (7,8%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (23,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,28 [0,12; 0,66]; p=0,0022), das Relative Risiko (RR=0,34 [0,16; 0,72]; p=0,0053) und die Risikodifferenz (RD=-15,20% [-23,60%; -6,90%]; p=0,0004) 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=0,18 [0,08; 0,43]; p=0,0001).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 7 Ereignisse (7,8%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (26,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,24 [0,10; 0,55]; p=0,0008), das Relative Risiko (RR=0,30 [0,14; 0,63]; p=0,0015) und die Risikodifferenz (RD=-18,00% [-27,00%; -10,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 13,57 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,12 [0,05; 0,28]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 7 Ereignisse (7,8%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (23,0%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,30 [0,11; 0,85]; p=0,0226). 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=0,18 [0,06; 0,53]; p=0,0019).

Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (21,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,40 [0,18; 0,86]; p=0,0174), das Relative Risiko (RR=0,46 [0,23; 0,90]; p=0,0245) und die Risikodifferenz (RD=-11,80% [-20,60%; -3,10%]; p=0,0078) 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=0,15 [0,06; 0,39]; p<0,0001).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (31,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds

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

Ratio (OR=0,25 [0,12; 0,54]; p=0,0004), das Relative Risiko (RR=0,33 [0,17; 0,63]; p=0,0008) und die Risikodifferenz (RD=-21,00% [-30,00%; -12,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 8,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,08 [0,03; 0,20]; p<0,0001).

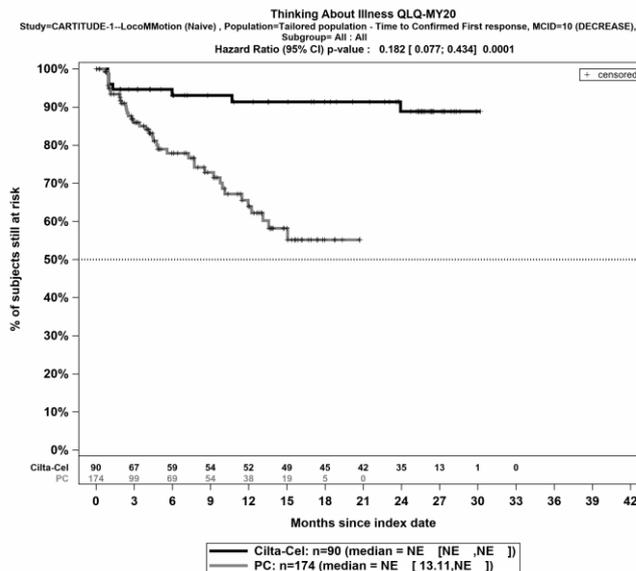
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (21,8%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,24 [0,09; 0,64]; p=0,0045). 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=0,05 [0,01; 0,17]; p<0,0001).

Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (17,2%). 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,42 [0,20; 0,88]; p=0,0220).

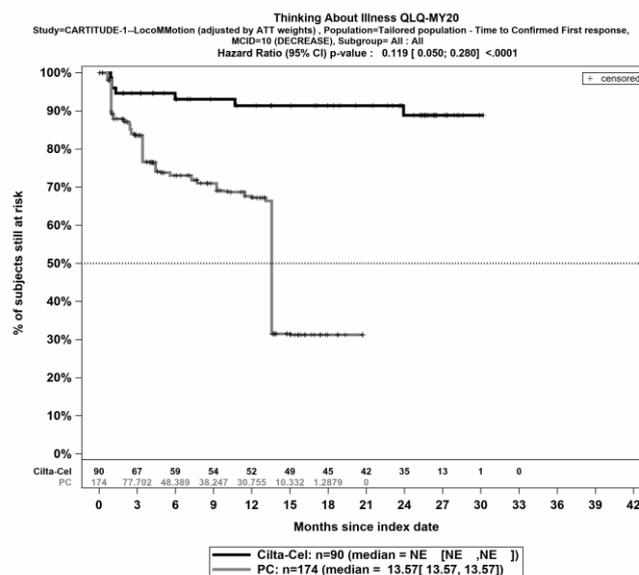
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (22,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,39 [0,18; 0,84]; p=0,0165), das Relative Risiko (RR=0,45 [0,23; 0,88]; p=0,0206) und die Risikodifferenz (RD=-12,00% [-21,00%; -4,00%]; p=0,0059) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 8,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,23 [0,11; 0,48]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (17,2%). 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,26 [0,09; 0,73]; p=0,0112).



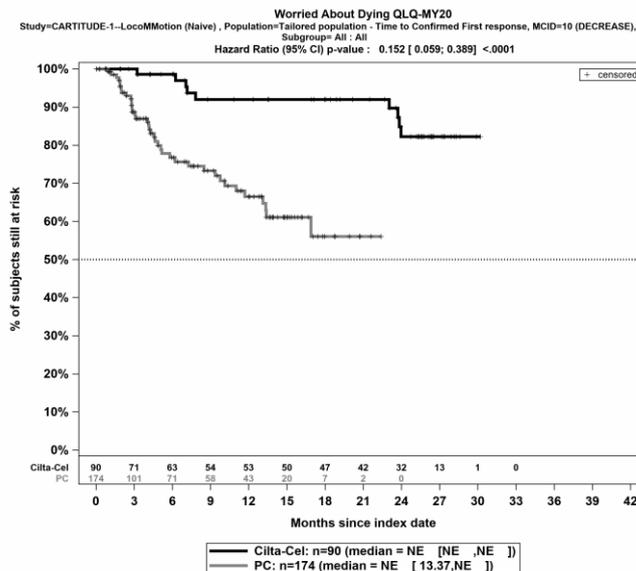
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-266: Kaplan-Meier Kurven für *Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



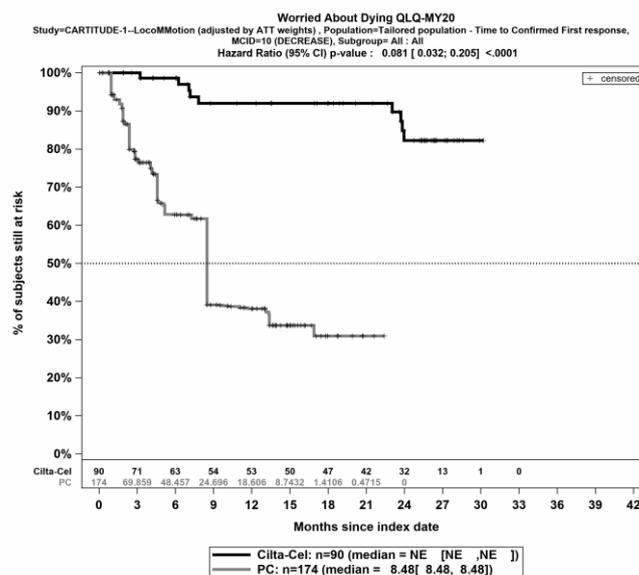
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-267: Kaplan-Meier Kurven für *Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



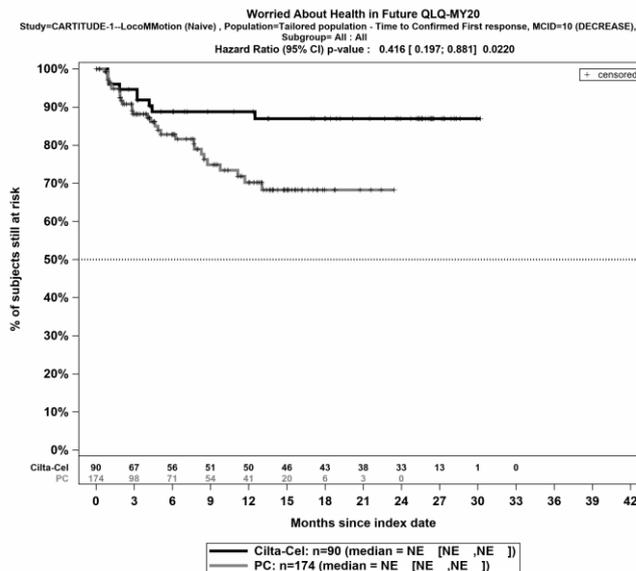
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-268: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



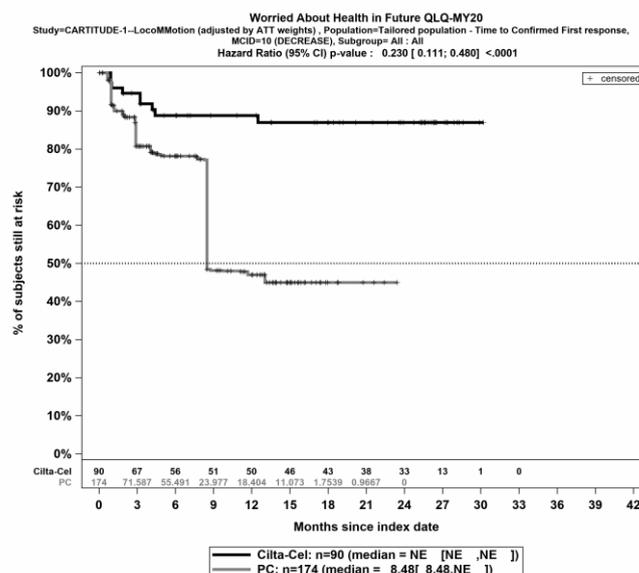
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-271: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Tabelle 4-97: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Items der Funktionsskalen - Dauerhafte Verbesserung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	31/90 (34,4%)	NA [15,87; NA]	24/174 (13,8%)	NA [18,96; NA]	3,28 [1,78; 6,06] p<0,0001	2,50 [1,56; 3,99] p=0,0001	20,70% [9,60%; 31,70%] p=0,0003	1,98 [1,14; 3,44] p=0,0148
ATT ^c	31/90 (34,4%)	NA [15,87; NA]	19/174 (10,9%)	NA [18,96; NA]	4,28 [2,25; 8,15] p<0,0001	3,15 [1,89; 5,25] p<0,0001	23,00% [13,00%; 34,00%] p<0,0001	2,21 [1,24; 3,95] p=0,0075
Multivariable Regression ^d	31/90 (34,4%)	NA [15,87; NA]	24/174 (13,8%)	NA [18,96; NA]	3,91 [1,69; 9,05] p=0,0015	NA [NA; NA] NA ^e	18,00% [-1,00%; 36,00%] p=0,0566	2,45 [1,15; 5,23] p=0,0205
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	22/90 (24,4%)	NA [NA; NA]	19/174 (10,9%)	NA [21,36; NA]	2,64 [1,34; 5,19] p=0,0041	2,24 [1,28; 3,91] p=0,0047	13,50% [3,50%; 23,50%] p=0,0081	1,32 [0,68; 2,56] p=0,4137
ATT ^c	22/90 (24,4%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [21,36; NA]	3,48 [1,70; 7,14] p=0,0007	2,88 [1,57; 5,28] p=0,0007	16,00% [6,00%; 26,00%] p=0,0014	1,61 [0,81; 3,21] p=0,1774

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	22/90 (24,4%)	NA [NA; NA]	19/174 (10,9%)	NA [21,36; NA]	3,62 [1,39; 9,40] p=0,0083	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	1,55 [0,63; 3,81] p=0,3397
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	23/90 (25,6%)	NA [23,66; NA]	27/174 (15,5%)	20,50 [17,31; NA]	1,87 [1,00; 3,50] p=0,0489	1,65 [1,00; 2,70] p=0,0480	10,00% [-0,50%; 20,50%] p=0,0608	0,98 [0,54; 1,81] p=0,9564
ATT ^c	23/90 (25,6%)	NA [23,66; NA]	21/174 (12,1%)	NA [16,99; NA]	2,52 [1,30; 4,87] p=0,0059	2,13 [1,25; 3,64] p=0,0056	14,00% [3,00%; 24,00%] p=0,0093	1,21 [0,64; 2,26] p=0,5586
Multivariable Regression ^d	23/90 (25,6%)	NA [23,66; NA]	27/174 (15,5%)	20,50 [17,31; NA]	1,79 [0,78; 4,13] p=0,1706	NA [NA; NA] NA ^e	8,00% [-10,00%; 27,00%] p=0,3820	0,95 [0,42; 2,16] p=0,9051

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 31 Ereignisse (34,4%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (13,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,28 [1,78; 6,06]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,50 [1,56; 3,99]; $p = 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=20,70% [9,60%; 31,70%]; $p = 0,0003$) 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=1,98 [1,14; 3,44]; $p = 0,0148$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 31 Ereignisse (34,4%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,28 [2,25; 8,15]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=3,15 [1,89; 5,25]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=23,00% [13,00%; 34,00%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,21 [1,24; 3,95]; $p = 0,0075$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 31 Ereignisse (34,4%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (13,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR=3,91 [1,69; 9,05]; $p = 0,0015$) ein signifikanter Unterschied. 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=2,45 [1,15; 5,23]; $p = 0,0205$).

Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 22 Ereignisse (24,4%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,64 [1,34; 5,19]; $p = 0,0041$), das Relative Risiko (RR=2,24 [1,28; 3,91]; $p = 0,0047$) und die Risikodifferenz (RD=13,50% [3,50%; 23,50%]; $p = 0,0081$) 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=1,32 [0,68; 2,56]; $p = 0,4137$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 22 Ereignisse (24,4%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds

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

Ratio (OR=3,48 [1,70; 7,14]; p=0,0007), das Relative Risiko (RR=2,88 [1,57; 5,28]; p=0,0007) und die Risikodifferenz (RD=16.00% [6.00%; 26.00%]; p=0,0014) 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=1,61 [0,81; 3,21]; p=0,1774).

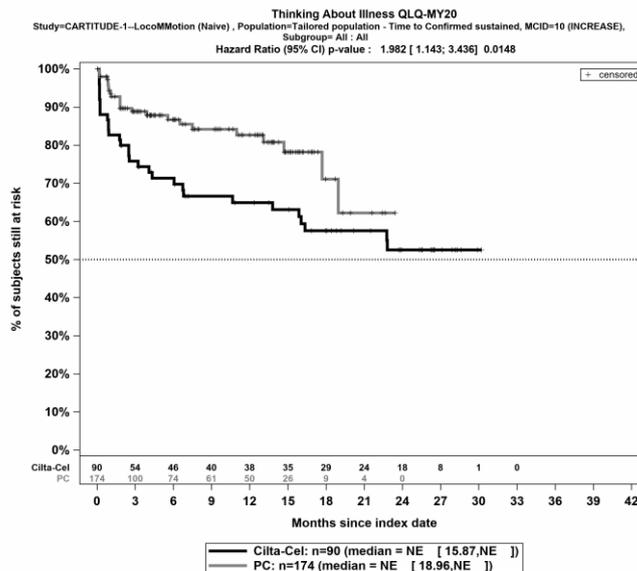
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 22 Ereignisse (24,4%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,62 [1,39; 9,40]; p=0,0083) ein signifikanter Unterschied. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,55 [0,63; 3,81]; p=0,3397).

Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (15,5%). Für das Odds Ratio (OR=1,87 [1,00; 3,50]; p=0,0489) und das Relative Risiko (RR=1,65 [1,00; 2,70]; p=0,0480) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 20,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,54; 1,81]; p=0,9564).

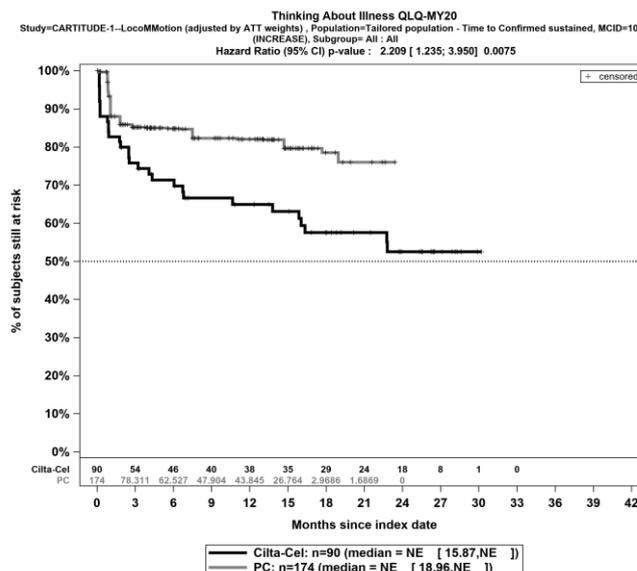
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (12,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,52 [1,30; 4,87]; p=0,0059), das Relative Risiko (RR=2,13 [1,25; 3,64]; p=0,0056) und die Risikodifferenz (RD=14.00% [3.00%; 24.00%]; p=0,0093) 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=1,21 [0,64; 2,26]; p=0,5586).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 23 Ereignisse (25,6%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (15,5%). Für das Odds Ratio und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 20,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,42; 2,16]; p=0,9051).



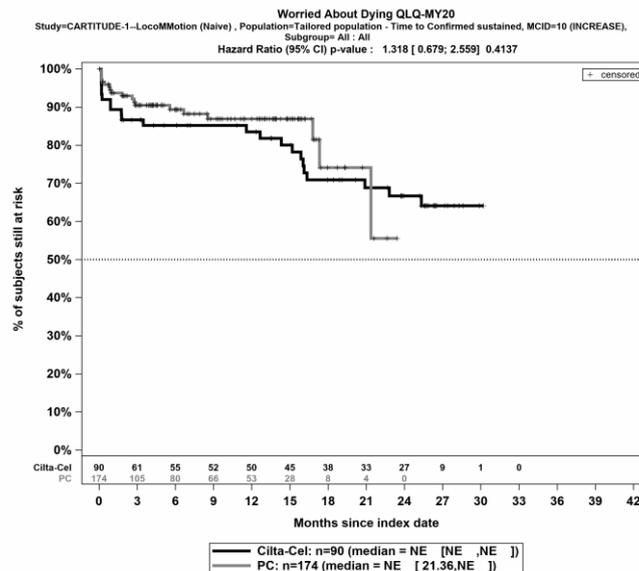
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-272: Kaplan-Meier Kurven für *Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



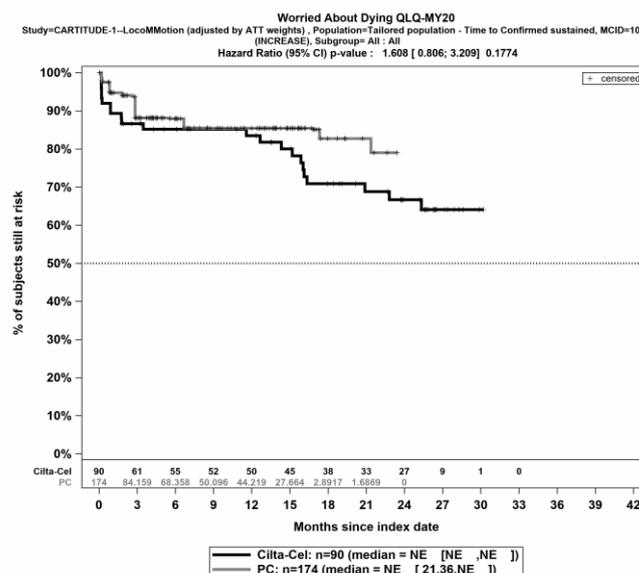
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier Kurven für *Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



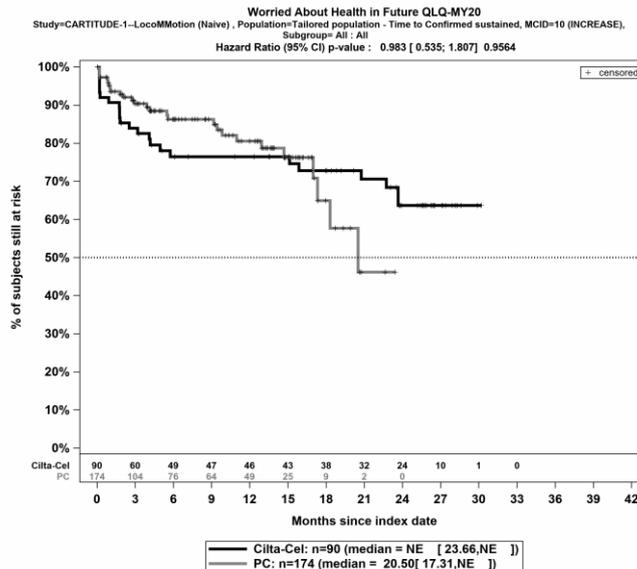
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-274: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



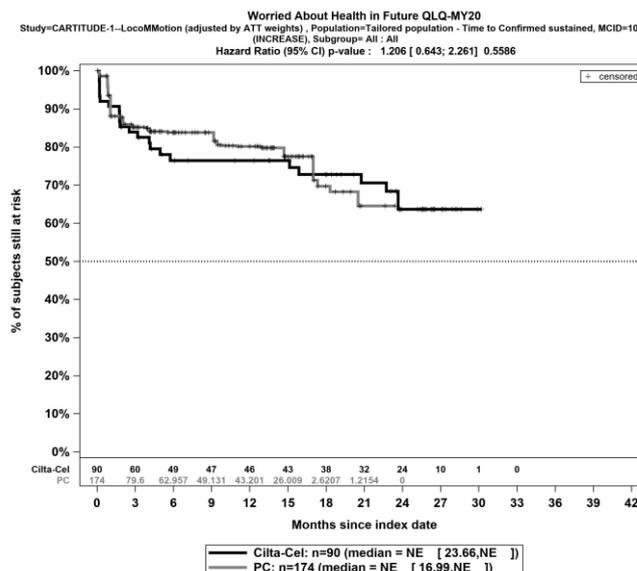
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-275: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-276: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-277: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Tabelle 4-98: Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 - Items der Funktionsskalen - Dauerhafte Verschlechterung bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [20,70; NA]	0,21 [0,05; 0,93] p=0,0248	0,23 [0,05; 0,96] p=0,0443	-7,50% [-12,90%; -2,20%] p=0,0058	0,09 [0,02; 0,46] p=0,0037
ATT ^c	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [20,70; NA]	0,24 [0,05; 1,07] p=0,0606	0,26 [0,06; 1,09] p=0,0654	-7,00% [-12,00%; -1,00%] p=0,0142	0,08 [0,01; 0,49] p=0,0061
Multivariable Regression ^d	2/90 (2,2%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [20,70; NA]	0,18 [0,03; 1,17] p=0,0725	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,04 [0,00; 0,38] p=0,0052
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	27/174 (15,5%)	NA [18,53; NA]	0,32 [0,12; 0,86] p=0,0190	0,36 [0,14; 0,90] p=0,0286	-10,00% [-17,10%; -2,80%] p=0,0064	0,09 [0,02; 0,30] p=0,0001

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	41/174 (23,6%)	18,53 [6,90; NA]	0,19 [0,07; 0,50] p=0,0008	0,24 [0,10; 0,57] p=0,0015	-18,00% [-26,00%; -10,00%] p<0,0001	0,04 [0,01; 0,15] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	27/174 (15,5%)	NA [18,53; NA]	0,16 [0,04; 0,56] p=0,0042	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,02 [0,00; 0,10] p<0,0001
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	3/90 (3,3%)	NA [NA; NA]	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,12; 1,54] p=0,1825	0,45 [0,13; 1,52] p=0,1982	-4,10% [-9,50%; 1,20%] p=0,1322	0,27 [0,08; 0,97] p=0,0450
ATT ^c	3/90 (3,3%)	NA [NA; NA]	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,01] p=0,0511	0,31 [0,10; 1,03] p=0,0561	-7,00% [-13,00%; -1,00%] p=0,0149	0,17 [0,05; 0,60] p=0,0060
Multivariable Regression ^d	3/90 (3,3%)	NA [NA; NA]	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,03; 1,34] p=0,0951	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,04 [0,00; 0,46] p=0,0093

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: PRO-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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>								

Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,21 [0,05; 0,93]; p=0,0248), das Relative Risiko (RR=0,23 [0,05; 0,96]; p=0,0443) und die Risikodifferenz (RD=-7,50% [-12,90%; -2,20%]; p=0,0058) 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=0,09 [0,02; 0,46]; p=0,0037).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,6%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-7,00% [-12,00%; -1,00%]; p=0,0142). 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=0,08 [0,01; 0,49]; p=0,0061).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,8%). Für das Odds Ratio ergibt sich kein signifikanter Unterschied 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=0,04 [0,00; 0,38]; p=0,0052).

Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 5 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (15,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,32 [0,12; 0,86]; p=0,0190), das Relative Risiko (RR=0,36 [0,14; 0,90]; p=0,0286) und die Risikodifferenz (RD=-10,00% [-17,10%; -2,80%]; p=0,0064) 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=0,09 [0,02; 0,30]; p=0,0001).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 5 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (23,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds

Ratio (OR=0,19 [0,07; 0,50]; p=0,0008), das Relative Risiko (RR=0,24 [0,10; 0,57]; p=0,0015) und die Risikodifferenz (RD=-18,00% [-26,00%; -10,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 18,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,04 [0,01; 0,15]; p<0,0001).

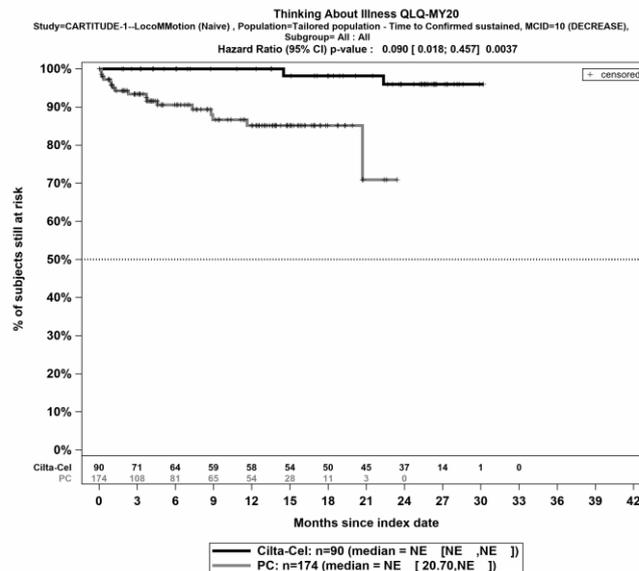
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 5 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (15,5%). Für das Odds Ratio ergibt sich kein signifikanter Unterschied 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=0,02 [0,00; 0,10]; p<0,0001).

Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 3 Ereignisse (3,3%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (7,5%). 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 ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,27 [0,08; 0,97]; p=0,0450).

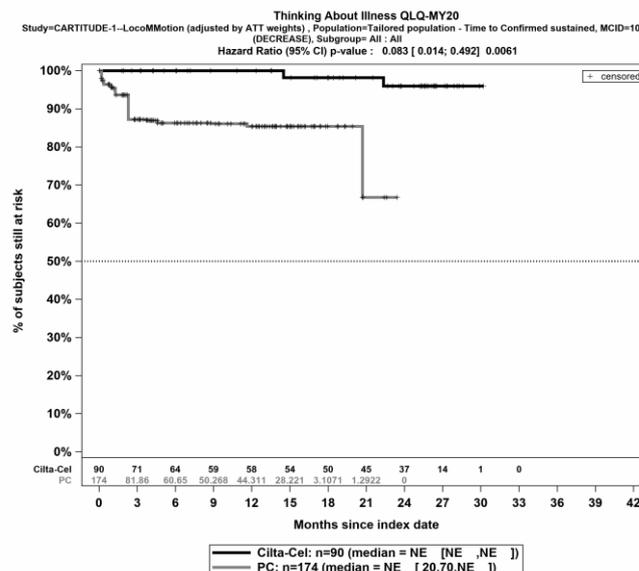
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 3 Ereignisse (3,3%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,9%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-7,00% [-13,00%; -1,00%]; p=0,0149). 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=0,17 [0,05; 0,60]; p=0,0060).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte im Behandlungsarm 3 Ereignisse (3,3%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (7,5%). Für das Odds Ratio ergibt sich kein signifikanter Unterschied 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=0,04 [0,00; 0,46]; p=0,0093).



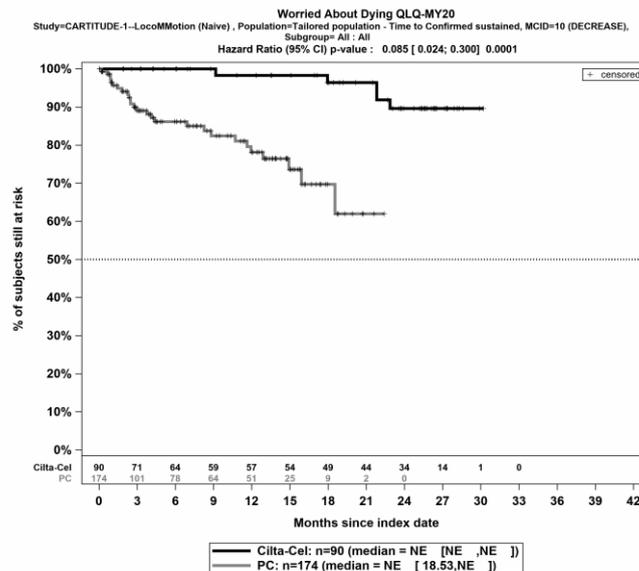
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-278: Kaplan-Meier Kurven für *Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



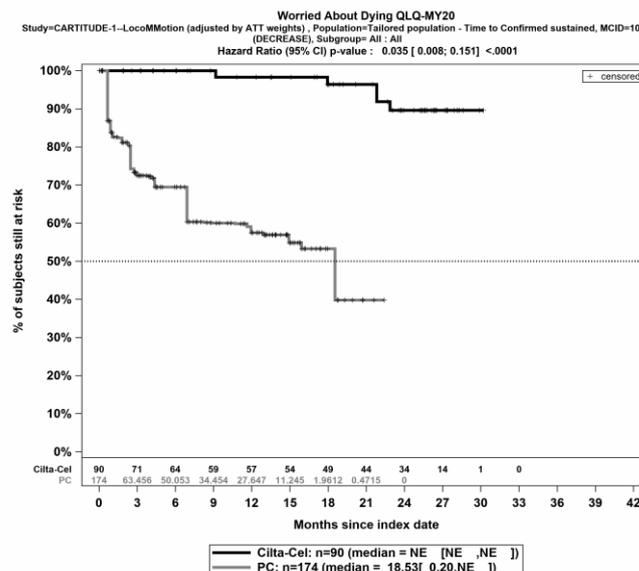
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-279: Kaplan-Meier Kurven für *Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



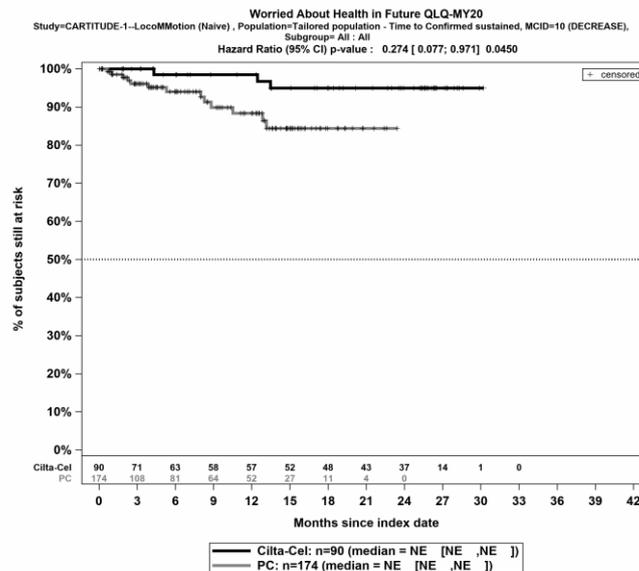
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-280: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



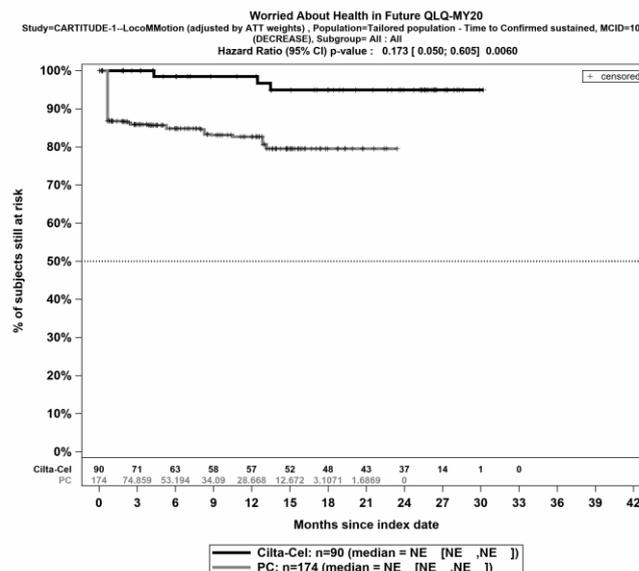
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-281: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-282: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-283: Kaplan-Meier Kurven für *Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die PRO-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.4 Endpunkte Verträglichkeit – 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 4-99: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CARTITUDE-1	<p><i>Operationalisierung.</i></p> <p>Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen erfolgt nach anerkannten internationalen Standards und unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. Als unerwünschtes Ereignis werden alle unvorhergesehenen Ereignisse definiert und erfasst, die vom Zeitpunkt der Apherese bis 100 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation bzw. bis zur Initiation einer nachfolgenden Therapie, je nachdem, was früher eintritt, auftreten. Unerwünschte Ereignisse, die mehr als 100 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation auftreten, werden ebenfalls berichtet, sofern diese laut Beurteilung des Studienarztes in einem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Außerdem werden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Sekundärmalignome unabhängig von einem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation über Tag 100 nach Infusion hinaus berichtet.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse werden hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (Version 5.0) dokumentiert. Eine Ausnahme stellen ein Zytokin-Freisetzungssyndrom und ein CAR-T-Zellen-bedingte Neurotoxizität dar; diese werden gemäß American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (ASBMT) Consensus Grading evaluiert. Die Codierung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term; PT) erfolgt gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (Version 23.0).</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der Safety-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die die Studienmedikation erhalten haben. In der Studie CARTITUDE-1 umfasst dies alle Patienten bei denen eine Apherese durchgeführt wurde. Die Safety-Population entspricht der ITT-Population.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Die Zensierung erfolgt für alle unerwünschten Ereignisse mit Ausnahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Sekundärmalignomen entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll zu Tag 100 nach Infusion, sofern bis einschließlich Tag 100 nach Infusion kein Unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist oder zu Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt. Zusätzliche unerwünschte Ereignisse, die nach Tag 100 nach Infusion vor der Initiation einer nachfolgenden Myelomtherapie berichtet werden, werden ergänzend separat dargestellt. Die Zensierung für schwerwiegende</p>

	<p>unerwünschte Ereignisse und Sekundärmalignome erfolgt zum Ende der Nachbeobachtung oder zu Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p><i>Datenschnitte</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 11.01.2022 (USA-Kohorte) und 28.08.2022 (Japan-Kohorte).</p>
LocoMMotion	<p><i>Operationalisierung.</i> Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen erfolgt nach anerkannten internationalen Standards und unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. Als unerwünschtes Ereignis werden alle unvorhergesehenen Ereignisse definiert und erfasst, die vom Zeitpunkt der ersten Verabreichung der primären Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der primären Studienmedikation oder bis zum Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftreten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse werden hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (Version 5.0) dokumentiert. Eine Ausnahme stellen ein Zytokin-Freisetzungssyndrom und ein CAR-T-Zellen-bedingte Neurotoxizität dar; diese werden gemäß American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (ASBMT) Consensus Grading evaluiert. Die Codierung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term; PT) erfolgt gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (Version 24.0).</p> <p><i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertungen werden in der Safety-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die die Studienmedikation erhalten haben. In der Studie LocoMMotion umfasst dies alle Patienten nach dem Screening. Die Safety-Population entspricht der ITT-Population.</p> <p><i>Zensierungen:</i> Wenn kein Unerwünschtes Ereignis auftritt, erfolgt die Zensierung 30 Tage nach der letzten Verabreichung der primären Studienmedikation oder zu Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p><i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 4. Datenschnitt vom 02.11.2021.</p>
Emulierte Zielstudie (CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion)	<p>Die Beschreibung der Operationalisierung, der Analyse-Population, der Zensierung und der Datenschnitte erfolgt auf Ebene der Einzelstudien CARTITUDE-1 und LocoMMotion.</p> <p><i>Auswertungen</i> Es werden folgende Hauptkategorien der Verträglichkeit differenziert berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschten Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

<p>Für die Detaildarstellung nach SOC und PT gelten die folgenden 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 unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 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 <p>Des Weiteren werden die folgenden präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse differenziert nach den genannten Kategorien berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom • Neurologische Nebenwirkungen • Tumorlysesyndrom • Sekundärmalignome <p>Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse mit fatalem Verlauf erfolgt deskriptiv. Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden die mediane Dauer und die Zeit seit Infusion bis zum Eintreten ergänzend dargestellt.</p> <p>Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, zusätzlich werden die Endpunkte dichotom betrachtet.</p> <p>- <u>Naive Analyse:</u> Die mediane Zeit bis zum Ereignis mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) fließt dabei als einzige erklärende Variable in das Modell ein. Zusätzlich erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>- <u>Adjustierte Analyse: Propensity-Score-basierte Gewichtung (ATT-Ansatz):</u> Zur Adjustierung für Confounding wird ein Propensity-Score basierte Gewichtung angewendet. Die Berechnung der Propensity-Scores und die Gewichtung erfolgt analog zum Endpunkt Gesamtüberleben. Die mediane Zeit bis zum Ereignis mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Hierbei wird die Gewichtung des Kontrollarms entsprechend der Propensity Scores berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, welches die Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) als erklärende Variable berücksichtigt. Zusätzlich</p>

	<p>erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels generalisierter linearer Modelle mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) als erklärende Variable berücksichtigt. Die Berechnung erfolgt in der mittels Propensity Scores gewichteten Population.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Adjustierte Analyse: Multivariable Regression</u> <p>Zur Überprüfung der Konsistenz und Robustheit des Therapieeffektes werden das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Zur Adjustierung für Confounding fließen neben der Behandlungsgruppe (Ciltacel bzw. patientenindividuelle Therapie) alle relevanten Confounder als erklärende Variablen in das Modell ein. Zusätzlich erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels generalisierter linearer Modelle mit entsprechender Link-Funktion.</p> <p>Die Anzahl zusätzlicher unerwünschter Ereignisse, die nach Tag 100 nach Infusion vor der Initiation einer nachfolgenden Myelomtherapie berichtet werden, wird für die Studie CARTITUDE-1 ergänzend angegeben.</p>
<p>Abkürzungen: ASBMT: American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation; ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); bzw.: beziehungsweise; CAR: Chimärer Antigen Rezeptor; CAR-T: Chimärer Antigen Rezeptor T-Zell Therapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; USA: United States of America (Vereinigte Staaten); vs.: versus</p>	

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

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

Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte für Verträglichkeit – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	nein	ja	ja	nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um einarmige, multizentrische Open-Label Studien, die für vergleichende Analysen im Sinne der Nachbildung einer Zielstudie herangezogen werden. Die Erhebung der Daten zur Verträglichkeit erfolgt nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Anschließend erfolgt eine Codierung dieser nach MedDRA. Alle Patienten, die in die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Wenn notwendig, wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es liegt kein Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die unterschiedlichen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *jegliche unerwünschten Ereignisse* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine derartige Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können unterschiedliche Nachbeobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen

Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. In der Studie CARTITUDE-1 ist die Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse begrenzt auf 100 Tage nach Infusion mit Ciltacel (außer schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Sekundärmalignome). In der Studie LocoMMotion orientiert sich die Dauer der Nachbeobachtung an der jeweiligen Behandlungsdauer.

Für den Endpunkt *jegliche unerwünschten Ereignisse* kann eine potenziell informative Zensierung in der Studie CARTITUDE-1 als ausgeschlossen werden, da bereits nahezu alle Studienteilnehmer ein Unerwünschtes Ereignis erfahren haben (99,2%) und somit nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist. In der Studie LocoMMotion weisen 85,6% ein Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ist mit 0,69 Monaten deutlich kürzer als die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Studie LocoMMotion (3,94 Monate), daher ist eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich anzusehen.

Für den Endpunkt *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* kann eine potenziell informative Zensierung in der Studie CARTITUDE-1 ausgeschlossen werden, da bereits nahezu alle Studienteilnehmer ein Unerwünschtes Ereignis erfahren haben (98,4%) und somit nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist. In der Studie LocoMMotion weisen 58,0% ein Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ist mit 3,61 Monaten vergleichbar mit der medianen Nachbeobachtungsdauer in der Studie LocoMMotion (3,94 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden kann.

Für den Endpunkt *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* weisen in der Studie CARTITUDE-1 67,7% ein Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ist mit 2,38 Monaten deutlich kürzer als die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Studie CARTITUDE-1 (28,55 Monate), daher ist eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich anzusehen. In der Studie LocoMMotion weisen 34,5% ein Ereignis auf, sodass eine potenziell informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden kann.

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die Endpunkte Jegliche unerwünschten Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte als hoch eingestuft.

Die Ereigniszeitanalysen zum erstmaligen Auftreten von unerwünschten Ereignissen sind im Kontext der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapie mit Ciltacel mit Limitationen verbunden. Ereignissen in der frühen Phase der Beobachtung wird ein unverhältnismäßig großes Gewicht beigemessen und fokussiert entsprechend unerwünschte Ereignisse, die früh infolge der Infusion auftreten, jedoch in den meisten Fällen nach kurzer Zeit wieder abklingen. Aufgrund des Vergleichs einer einmaligen Infusion gegenüber der dauerhaften Verabreichung der

Vergleichstherapien in der Studie LocoMMotion ist davon auszugehen, dass diese Betrachtung zuungunsten von Ciltacel verzerrt ist.

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.

4.3.2.2.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Jegliche Unerwünschten Ereignisse								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	123/124 (99,2%)	0,05 [0,03; 0,33]	149/174 (85,6%)	0,69 [0,49; 0,95]	20,64 [2,76; 154,49] p<0,0001	1,16 [1,09; 1,23] p<0,0001	13,60% [8,10%; 19,00%] p<0,0001	1,95 [1,51; 2,50] p<0,0001
ATT ^c	123/124 (99,2%)	0,05 [0,03; 0,33]	154/174 (88,5%)	0,53 [0,26; 0,92]	16,39 [2,17; 123,68] p=0,0067	1,12 [1,06; 1,19] p<0,0001	11,00% [6,00%; 16,00%] p<0,0001	2,02 [1,56; 2,62] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	123/124 (99,2%)	0,05 [0,03; 0,33]	149/174 (85,6%)	0,69 [0,49; 0,95]	39,44 [3,89; 399,59] p=0,0019	1,74 [0,35; 8,71] p=0,4999	NA% [NA%; NA%] NA ^e	2,32 [1,66; 3,25] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	118/124 (95,2%)	1,51 [1,41; 1,58]	101/174 (58,0%)	3,61 [2,30; 6,28]	14,21 [5,93; 34,06] p<0,0001	1,64 [1,44; 1,87] p<0,0001	37,10% [28,90%; 45,40%] p<0,0001	2,77 [2,07; 3,70] p<0,0001

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
ATT ^c	118/124 (95,2%)	1,51 [1,41; 1,58]	97/174 (56,0%)	6,44 [6,44; 6,44]	15,46 [6,46; 37,02] p<0,0001	1,70 [1,48; 1,95] p<0,0001	39,0% [31,00%; 48,00%] p<0,0001	4,86 [3,51; 6,74] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	118/124 (95,2%)	1,51 [1,41; 1,58]	101/174 (58,0%)	3,61 [2,30; 6,28]	30,02 [9,32; 96,69] p<0,0001	1,91 [0,66; 5,53] p=0,2275	NA% [NA%; NA%] NA ^e	3,03 [2,08; 4,41] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	78/124 (62,9%)	2,37 [1,87; 4,01]	60/174 (34,5%)	NA [8,18; NA]	3,22 [1,99; 5,21] p<0,0001	1,82 [1,43; 2,33] p<0,0001	28,40% [17,40%; 39,50%] p<0,0001	1,84 [1,31; 2,57] p=0,0004
ATT ^c	78/124 (62,9%)	2,37 [1,87; 4,01]	56/174 (32,2%)	NA [8,18; NA]	3,59 [2,21; 5,82] p<0,0001	1,96 [1,52; 2,53] p<0,0001	31,00% [20,00%; 42,00%] p<0,0001	1,76 [1,25; 2,73] p=0,0013
Multivariable Regression ^d	78/124 (62,9%)	2,37 [1,87; 4,01]	60/174 (34,5%)	NA [8,18; NA]	4,88 [2,47; 9,64] p<0,0001	2,16 [0,72; 6,46] p=0,1618	30,00% [16,00%; 45,00%] p<0,0001	2,25 [1,42; 3,58] p=0,0006
a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen								

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik	<p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>							

Jegliche Unerwünschten Ereignisse - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 123 Ereignisse (99,2%) und im Kontrollarm 149 Ereignisse (85,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=20,64 [2,76; 154,49]; p=0,0001), das Relative Risiko (RR=1,16 [1,09; 1,23]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=13,60% [8,10%; 19,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,05 Monate im Behandlungsarm und 0,69 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,95 [1,51; 2,50]; p<0,0001).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 123 Ereignisse (99,2%) und im Kontrollarm 154 Ereignisse (88,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=16,39 [2,17; 123,68]; p=0,0067), das Relative Risiko (RR=1,12 [1,06; 1,19]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=11,00% [6,00%; 16,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,05 Monate im Behandlungsarm und 0,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,02 [1,56; 2,62]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 123 Ereignisse (99,2%) und im Kontrollarm 149 Ereignisse (85,6%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=39,44 [3,89; 399,59]; p=0,0019). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,05 Monate im Behandlungsarm und 0,69 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,32 [1,66; 3,25]; p<0,0001).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 78 Ereignisse (62,9%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (34,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,22 [1,99; 5,21]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,82 [1,43; 2,33]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=28,40% [17,40%; 39,50%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,37 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,84 [1,31; 2,57]; p=0,0004).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 78 Ereignisse (62,9%) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (32,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,59 [2,21; 5,82]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,96 [1,52; 2,53]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=31,00% [20,00%; 42,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,37 Monate im Behandlungsarm und wird im

Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,76 [1,25; 2,49]; p=0,0013).

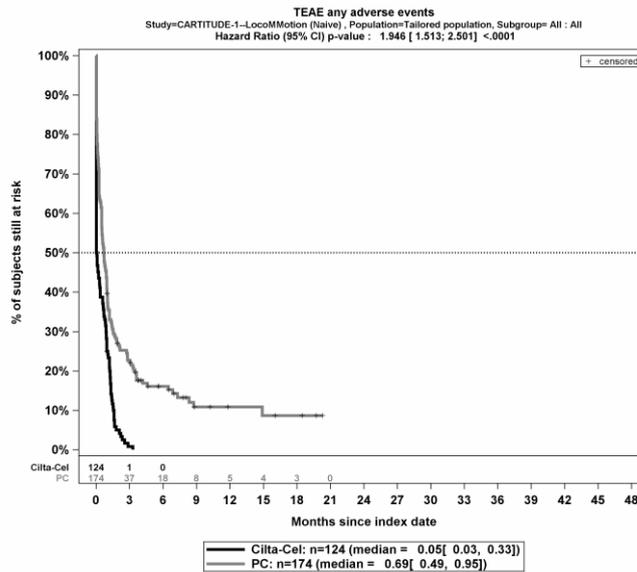
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 78 Ereignisse (62,9%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (34,5%). Für das Odds Ratio (OR=4,88 [2,47; 9,64]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=30,00% [16,00%; 45,00%]; p<0,0001) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,37 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,25 [1,42; 3,58]; p=0,0006).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 118 Ereignisse (95,2%) und im Kontrollarm 101 Ereignisse (58,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=14,21 [5,93; 34,06]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,64 [1,44; 1,87]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=37,10% [28,90%; 45,40%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,51 Monate im Behandlungsarm und 3,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,77 [2,07; 3,25]; p<0,0001).

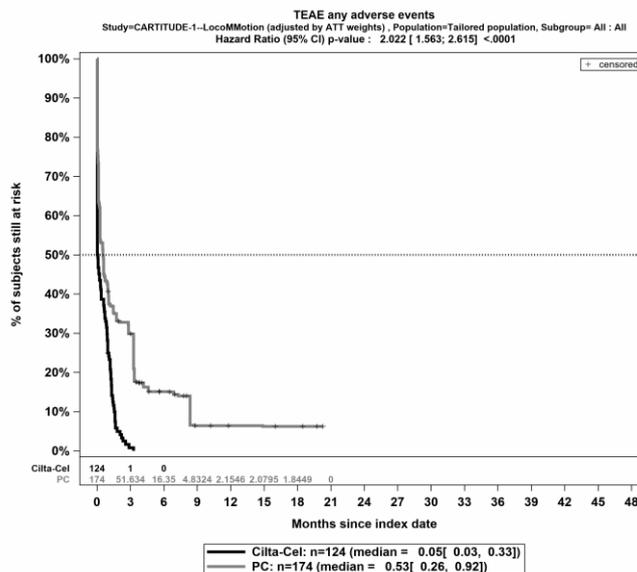
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 118 Ereignisse (95,2%) und im Kontrollarm 97 Ereignisse (55,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=15,56 [6,46; 37,02]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,70 [1,48; 1,95]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=39,00% [31,00%; 48,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,51 Monate im Behandlungsarm und 6,44 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=4,86 [3,51; 6,74]; p<0,0001).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 118 Ereignisse (95,2%) und im Kontrollarm 101 Ereignisse (58,0%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=30,02 [9,32; 96,69]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,51 Monate im Behandlungsarm und 3,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=3,03 [2,08; 4,41]; p<0,0001).



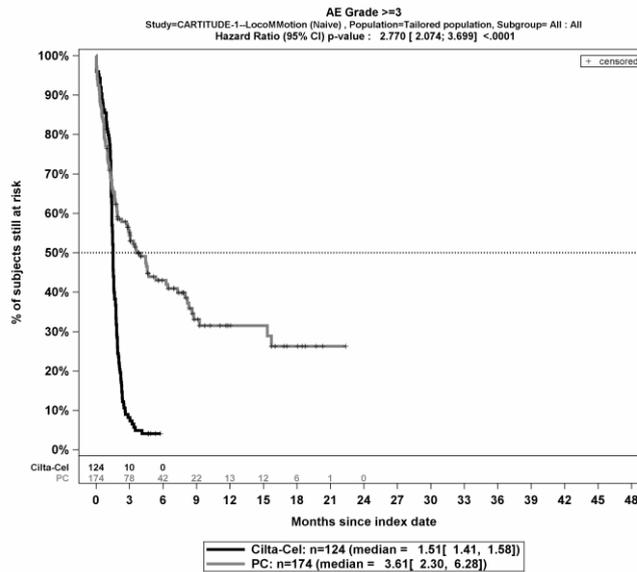
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-284: Kaplan-Meier Kurven für *Jeglichen Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



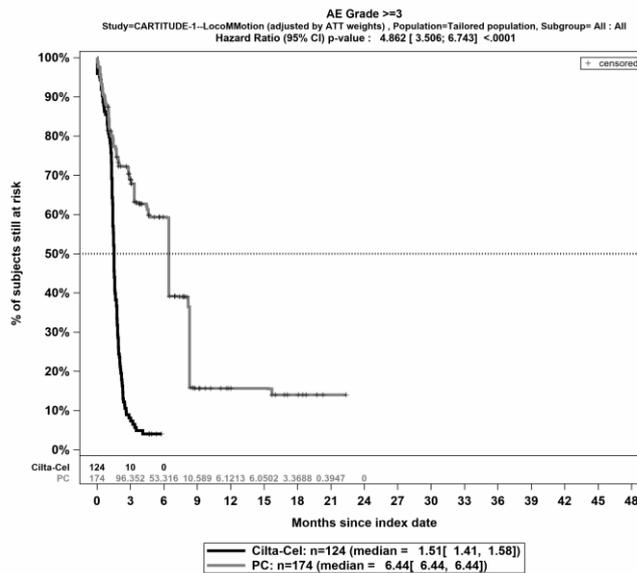
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-285: Kaplan-Meier Kurven für *Jeglichen Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



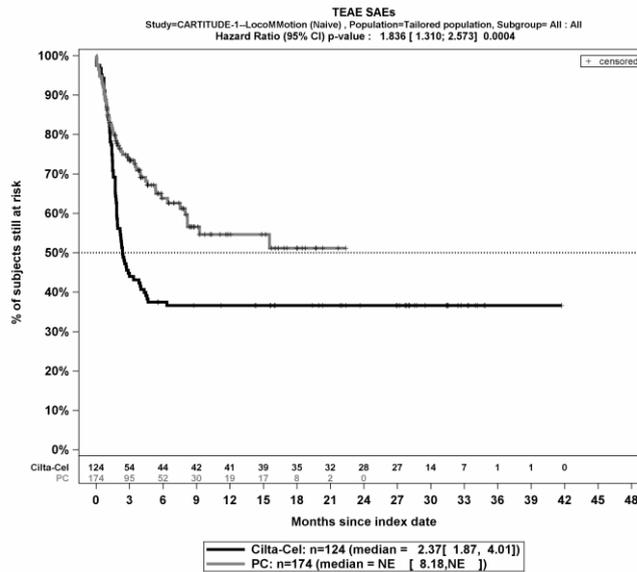
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-286: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Gesamtraten* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



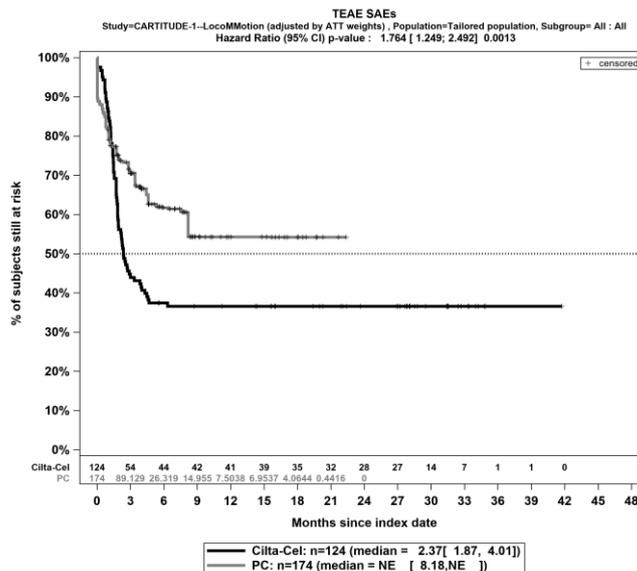
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-287: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (CTCAE-Grad ≥ 3)* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-288: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-289: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

4.3.2.2.3.4.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung SOC und PT**4.3.2.2.3.4.2.1 Jegliche unerwünschten Ereignisse – Detaildarstellung SOC und PT**

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMMotion

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	116/124 (93,5%)	0,61 [0,33; 0,99]	83/174 (47,7%)	7,29 [2,83; 15,70]	15,90 [7,32; 34,53] p<0,0001	1,96 [1,67; 2,31] p<0,0001	45,80% [37,30%; 54,40%] p<0,0001	4,40 [3,23; 6,00] p<0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	116/124 (93,5%)	0,61 [0,33; 0,99]	73/174 (42,0%)	8,31 [8,31; 8,31]	20,00 [9,20; 43,51] p<0,0001	2,23 [1,86; 2,67] p<0,0001	52,00% [43,00%; 60,00%] p<0,0001	7,40 [5,21; 10,52] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	116/124 (93,5%)	0,61 [0,33; 0,99]	83/174 (47,7%)	7,29 [2,83; 15,70]	21,96 [8,34; 57,83] p<0,0001	2,03 [0,69; 5,93] p=0,1911	NA% [NA%; NA%] NA ^g	5,33 [3,58; 7,95] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Anämie	98/124 (79,0%)	1,41 [1,25; 1,61]	47/174 (27,0%)	NA [14,00; NA]	10,19 [5,89; 17,60] p<0,0001	2,93 [2,25; 3,80] p<0,0001	52,00% [42,30%; 61,80%] p<0,0001	4,90 [3,40; 7,08] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Anämie	98/124 (79,0%)	1,41 [1,25; 1,61]	50/174 (28,7%)	8,41 [8,41; 17,05]	9,34 [5,43; 16,08] p<0,0001	2,75 [2,14; 3,53] p<0,0001	50,00% [41,00%; 60,00%] p<0,0001	6,43 [4,32; 9,57] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Anämie	98/124 (79,0%)	1,41 [1,25; 1,61]	47/174 (27,0%)	NA [14,00; NA]	12,48 [5,90; 26,39] p<0,0001	2,21 [0,74; 6,66] p=0,1520	46,00% [31,00%; 60,00%] p<0,0001	5,34 [3,30; 8,64] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Febrile Neutropenie	19/124 (15,3%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	10,31 [2,98; 35,70] p<0,0001	8,89 [2,69; 29,38] p=0,0003	13,60% [7,00%; 20,20%] p<0,0001	11,30 [2,92; 43,69] p=0,0004
ATT ^d	Febrile Neutropenie	19/124 (15,3%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	10,13 [2,95; 34,76] p=0,0002	8,73 [2,67; 28,60] p=0,0003	14,00% [7,00%; 20,00%] p<0,0001	11,06 [2,95; 41,53] p=0,0004
Multivariable Regression ^e	Febrile Neutropenie	19/124 (15,3%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	13,48 [2,25; 80,62] p=0,0044	NA [NA; NA] NA ^g	9,00% [-10,00%; 29,00%] p=0,3546	9,36 [1,77; 49,64] p=0,0086
Naive Analyse ^c	Hypofibrinogenämie	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	11,30% [5,70%; 16,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^f

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Hypofibrinogenämie	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	13,00% [-3,00%; 29,00%] p=0,1101	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	Hypofibrinogenämie	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	11,00% [-9,00%; 31,00%] p=0,2832	NA [NA; NA] NA ^f
Naive Analyse ^e	Leukopenie	69/124 (55,6%)	1,61 [1,41; 2,14]	12/174 (6,9%)	NA [NA; NA]	16,94 [8,54; 33,60] p<0,0001	8,07 [4,57; 14,24] p<0,0001	48,70% [39,20%; 58,30%] p<0,0001	12,91 [6,73; 24,77] p<0,0001
ATT ^d	Leukopenie	69/124 (55,6%)	1,61 [1,41; 2,14]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	37,38 [15,05; 92,88] p<0,0001	17,14 [7,50; 39,15] p<0,0001	52,00% [43,00%; 61,00%] p<0,0001	24,57 [10,30; 58,65] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Leukopenie	69/124 (55,6%)	1,61 [1,41; 2,14]	12/174 (6,9%)	NA [NA; NA]	19,71 [7,90; 49,16] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	13,35 [6,16; 28,97] p<0,0001
Naive Analyse ^e	Lymphopenie	63/124 (50,8%)	2,07 [1,45; NA]	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	12,79 [6,57; 24,89] p<0,0001	6,80 [3,92; 11,80] p<0,0001	43,30% [33,70%; 53,00%] p<0,0001	9,51 [5,12; 17,65] p<0,0001
ATT ^d	Lymphopenie	63/124 (50,8%)	2,07 [1,45; NA]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	21,11 [9,60; 46,40] p<0,0001	10,89 [5,44; 21,80] p<0,0001	46,00% [37,00%; 56,00%] p<0,0001	15,26 [7,16; 32,53] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Multivariable Regression ^c	Lymphopenie	63/124 (50,8%)	2,07 [1,45; NA]	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	13,14 [5,53; 31,27] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	9,83 [4,62; 20,90] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Neutropenie	109/124 (87,9%)	1,45 [1,38; 1,58]	32/174 (18,4%)	NA [16,99; NA]	32,25 [16,63; 62,52] p<0,0001	4,78 [3,47; 6,58] p<0,0001	69,50% [61,40%; 77,60%] p<0,0001	13,71 [8,78; 21,40] p<0,0001
ATT ^d	Neutropenie	109/124 (87,9%)	1,45 [1,38; 1,58]	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	54,81 [26,93; 111,56] p<0,0001	7,51 [4,97; 11,35] p<0,0001	76,00% [69,00%; 84,00%] p<0,0001	21,62 [13,06; 35,78] p<0,0001
Multivariable Regression ^c	Neutropenie	109/124 (87,9%)	1,45 [1,38; 1,58]	32/174 (18,4%)	NA [16,99; NA]	60,57 [22,32; 164,39] p<0,0001	2,50 [0,80; 7,84] p=0,1129	60,00% [44,00%; 77,00%] p<0,0001	15,89 [9,12; 27,69] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Thrombozytopenie	92/124 (74,2%)	1,61 [1,41; 1,71]	43/174 (24,7%)	NA [15,34; NA]	8,76 [5,16; 14,87] p<0,0001	3,00 [2,27; 3,97] p<0,0001	49,50% [39,50%; 59,50%] p<0,0001	4,76 [3,26; 6,96] p<0,0001
ATT ^d	Thrombozytopenie	92/124 (74,2%)	1,61 [1,41; 1,71]	42/174 (24,1%)	8,31 [8,31; NA]	9,16 [5,38; 15,60] p<0,0001	3,11 [2,34; 4,13] p<0,0001	50,00% [40,00%; 60,00%] p<0,0001	7,54 [4,84; 11,75] p<0,0001
Multivariable Regression ^c	Thrombozytopenie	92/124 (74,2%)	1,61 [1,41; 1,71]	43/174 (24,7%)	NA [15,34; NA]	10,49 [5,09; 21,60] p<0,0001	2,46 [0,78; 7,74] p=0,1214	47,00% [32,00%; 63,00%] p<0,0001	4,95 [3,02; 8,11] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
Herzerkrankungen									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	38/124 (30,6%)	NA [NA; NA]	16/174 (9,2%)	NA [NA; NA]	4,36 [2,30; 8,28] p<0,0001	3,33 [1,95; 5,70] p<0,0001	21,40% [12,30%; 30,60%] p<0,0001	4,30 [2,32; 7,97] p<0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	38/124 (30,6%)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4%)	NA [6,44; NA]	2,61 [1,48; 4,62] p=0,0009	2,12 [1,35; 3,32] p=0,0010	16,00% [7,00%; 26,00%] p=0,0010	4,21 [2,41; 7,35] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	38/124 (30,6%)	NA [NA; NA]	16/174 (9,2%)	NA [NA; NA]	7,80 [3,05; 19,93] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	7,87 [3,32; 18,67] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Sinustachykardie	18/124 (14,5%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	14,50% [8,30%; 20,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^f
ATT ^d	Sinustachykardie	18/124 (14,5%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	Sinustachykardie	18/124 (14,5%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Augenerkrankungen									

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	16/124 (12,9%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	4,15 [1,57; 10,93] p=0,0021	3,74 [1,51; 9,29] p=0,0045	9,50% [3,00%; 15,90%] p=0,0043	5,25 [1,75; 15,73] p=0,0030
ATT ^d	Gesamte SOC	16/124 (12,9%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [17,05; NA]	1,39 [0,67; 2,87] p=0,3775	1,34 [0,70; 2,55] p=0,3768	3,00% [-4,00%; 11,00%] p=0,3854	1,32 [0,66; 2,65] p=0,4304
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	16/124 (12,9%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,55 [0,69; 9,48] p=0,1627	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	2,85 [0,70; 11,57] p=0,1432
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	92/124 (74,2%)	1,48 [1,45; 1,84]	56/174 (32,2%)	NA [7,69; NA]	6,06 [3,63; 10,12] p<0,0001	2,31 [1,81; 2,93] p<0,0001	42,00% [31,60%; 52,40%] p<0,0001	3,10 [2,19; 4,38] p<0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	92/124 (74,2%)	1,48 [1,45; 1,84]	68/174 (39,1%)	10,45 [8,31; 10,45]	4,46 [2,69; 7,38] p<0,0001	1,89 [1,53; 2,34] p<0,0001	35,00% [24,00%; 46,00%] p<0,0001	2,83 [2,00; 4,02] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	92/124 (74,2%)	1,48 [1,45; 1,84]	56/174 (32,2%)	NA [7,69; NA]	8,05 [4,03; 16,06] p<0,0001	2,91 [0,81; 10,42] p=0,0987	44,00% [30,00%; 58,00%] p<0,0001	3,69 [2,29; 5,92] p<0,0001

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

SOC ^a Analyse- methodik	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Abdominal- schmerz	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	3,56 [1,33; 9,55] p=0,0078	3,27 [1,29; 8,28] p=0,0123	7,80% [1,60%; 14,00%] p=0,0131	2,89 [1,11; 7,54] p=0,0303
ATT ^d	Abdominal- schmerz	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	27,07 [2,86; 256,00] p=0,0040	24,12 [2,61; 222,60] p=0,0050	11,00% [5,00%; 17,00%] p=0,0002	20,91 [2,23; 195,75] p=0,0077
Multivariable Regression ^e	Abdominal- schmerz	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	17,74 [3,28; 95,90] p=0,0008	NA [NA; NA] NA ^g	9,00% [-12,00%; 29,00%] p=0,4024	14,59 [2,98; 71,54] p=0,0010
Naive Analyse ^c	Obstipation	34/124 (27,4%)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	7,84 [3,48; 17,65] p<0,0001	5,96 [2,86; 12,44] p<0,0001	22,80% [14,40%; 31,30%] p<0,0001	6,65 [2,99; 14,78] p<0,0001
ATT ^d	Obstipation	34/124 (27,4%)	NA [NA; NA]	21/174 (12,1%)	NA [NA; NA]	2,80 [1,53; 5,12] p=0,0009	2,30 [1,40; 3,78] p=0,0010	15,00% [6,00%; 25,00%] p=0,0010	2,22 [1,28; 3,86] p=0,0047
Multivariable Regression ^e	Obstipation	34/124 (27,4%)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	17,94 [5,89; 54,60] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	11,03 [4,13; 29,46] p<0,0001

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

SOC ^a Analyse- methodik	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Diarrhö	40/124 (32,3%)	5,85 [5,85; NA]	31/174 (17,8%)	NA [NA; NA]	2,20 [1,28; 3,77] p=0,0040	1,81 [1,20; 2,72] p=0,0044	14,40% [4,40%; 24,40%] p=0,0047	1,94 [1,19; 3,16] p=0,0079
ATT ^d	Diarrhö	40/124 (32,3%)	5,85 [5,85; NA]	49/174 (28,2%)	10,45 [10,45; 10,45]	1,21 [0,73; 1,99] p=0,4640	1,14 [0,81; 1,61] p=0,4623	4,00% [-7,00%; 15,00%] p=0,4661	1,63 [1,02; 2,59] p=0,0397
Multivariable Regression ^e	Diarrhö	40/124 (32,3%)	5,85 [5,85; NA]	31/174 (17,8%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,21; 5,33] p=0,0140	2,84 [0,00; 9861,00] p=0,4699	14,00% [0,00%; 27,00%] p=0,0517	1,97 [1,02; 3,81] p=0,0430
Naive Analyse ^c	Übelkeit	58/124 (46,8%)	3,45 [2,10; NA]	16/174 (9,2%)	NA [NA; NA]	8,68 [4,65; 16,19] p<0,0001	5,09 [3,08; 8,41] p<0,0001	37,60% [27,80%; 47,40%] p<0,0001	6,59 [3,71; 11,72] p<0,0001
ATT ^d	Übelkeit	58/124 (46,8%)	3,45 [2,10; NA]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	17,45 [8,00; 38,05] p<0,0001	9,75 [4,90; 19,41] p<0,0001	42,00% [33,00%; 51,00%] p<0,0001	12,18 [5,82; 25,48] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Übelkeit	58/124 (46,8%)	3,45 [2,10; NA]	16/174 (9,2%)	NA [NA; NA]	22,40 [8,76; 57,26] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	11,04 [5,34; 22,84] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Erbrechen	30/124 (24,2%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	4,73 [2,27; 9,87] p<0,0001	3,83 [2,00; 7,34] p<0,0001	17,90% [9,50%; 26,20%] p<0,0001	4,11 [2,00; 8,43] p=0,0001
ATT ^d	Erbrechen	30/124 (24,2%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [0,07; NA]	12,94 [4,51; 37,09] p<0,0001	10,05 [3,71; 27,22] p<0,0001	22,00% [14,00%; 30,00%] p<0,0001	9,87 [3,52; 27,67] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Erbrechen	30/124 (24,2%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	12,87 [4,47; 37,03] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	11,82 [4,53; 30,86] p<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	88/124 (71,0%)	1,68 [1,58; 1,87]	67/174 (38,5%)	8,35 [5,03; NA]	3,90 [2,38; 6,39] p<0,0001	1,84 [1,48; 2,29] p<0,0001	32,50% [21,70%; 43,20%] p<0,0001	2,45 [1,77; 3,40] p<0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	88/124 (71,0%)	1,68 [1,58; 1,87]	74/174 (42,5%)	8,31 [4,57; 8,35]	3,28 [2,01; 5,36] p<0,0001	1,66 [1,35; 2,04] p<0,0001	28,00% [17,00%; 39,00%] p<0,0001	2,38 [1,72; 3,28] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	88/124 (71,0%)	1,68 [1,58; 1,87]	67/174 (38,5%)	8,35 [5,03; NA]	5,02 [2,58; 9,76] p<0,0001	2,40 [0,76; 7,60] p=0,1316	34,00% [19,00%; 48,00%] p<0,0001	2,97 [1,90; 4,65] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Schmerzen an der Katheterstelle	10/124 (8,1%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	8,10% [3,30%; 12,90%] p=0,0010	NA [NA; NA] NA ^f
ATT ^d	Schmerzen an der Katheterstelle	10/124 (8,1%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	10,00% [-6,00%; 26,00%] p=0,2153	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	Schmerzen an der Katheterstelle	10/124 (8,1%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	6,00% [-18,00%; 29,00%] p=0,6332	NA [NA; NA] NA ^f
Naive Analyse ^c	Schüttelfrost	23/124 (18,5%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	19,58 [4,52; 84,81] p<0,0001	16,14 [3,88; 67,19] p=0,0001	17,40% [10,40%; 24,40%] p<0,0001	16,42 [3,87; 69,67] p=0,0001
ATT ^d	Schüttelfrost	23/124 (18,5%)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,24; 5,06] p=0,0104	2,23 [1,20; 4,12] p=0,0108	10,00% [2,00%; 18,00%] p=0,0121	2,13 [1,10; 4,11] p=0,0241
Multivariable Regression ^e	Schüttelfrost	23/124 (18,5%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	34,11 [5,58; 208,41] p=0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	26,37 [4,76; 146,17] p=0,0002

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Ermüdung	50/124 (40,3%)	NA [2,37; NA]	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	5,51 [3,04; 10,01] p<0,0001	3,69 [2,30; 5,94] p<0,0001	29,40% [19,60%; 39,20%] p<0,0001	4,41 [2,56; 7,59] p<0,0001
ATT ^d	Ermüdung	50/124 (40,3%)	NA [2,37; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	9,92 [4,90; 20,11] p<0,0001	6,33 [3,44; 11,62] p<0,0001	34,00% [25,00%; 43,00%] p<0,0001	7,11 [3,69; 13,69] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Ermüdung	50/124 (40,3%)	NA [2,37; NA]	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	8,13 [3,55; 18,64] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	27,00% [11,00%; 43,00%] p=0,0010	5,63 [2,73; 11,59] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Ödem peripher	29/124 (23,4%)	NA [NA; NA]	16/174 (9,2%)	NA [NA; NA]	3,01 [1,56; 5,84] p=0,0008	2,54 [1,45; 4,48] p=0,0012	14,20% [5,60%; 22,80%] p=0,0012	3,34 [1,70; 6,58] p=0,0005
ATT ^d	Ödem peripher	29/124 (23,4%)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	6,25 [2,76; 14,18] p<0,0001	5,02 [2,39; 10,57] p<0,0001	19,00% [11,00%; 27,00%] p<0,0001	7,05 [2,89; 17,23] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Ödem peripher	29/124 (23,4%)	NA [NA; NA]	16/174 (9,2%)	NA [NA; NA]	6,54 [2,46; 17,37] p=0,0002	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	8,03 [3,08; 20,96] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Fieber	31/124 (25,0%)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,06; 3,40] p=0,0298	1,67 [1,05; 2,67] p=0,0310	10,10% [0,80%; 19,30%] p=0,0337	1,71 [1,00; 2,91] p=0,0494

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Fieber	31/124 (25,0%)	NA [NA; NA]	39/174 (22,4%)	NA [8,35; NA]	1,16 [0,68; 1,99] p=0,5922	1,12 [0,74; 1,69] p=0,5913	3,00% [-7,00%; 13,00%] p=0,5943	1,23 [0,75; 2,01] p=0,4136
Multivariable Regression ^e	Fieber	31/124 (25,0%)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9%)	NA [NA; NA]	2,55 [1,13; 5,75] p=0,0242	2,45 [0,31; 19,28] p=0,2987	NA% [NA%; NA%] NA ^g	2,01 [0,97; 4,18] p=0,0619
Erkrankungen des Immunsystems									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	100/124 (80,6%)	1,74 [1,68; 1,81]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	237,50 [69,75; 808,75] p<0,0001	46,77 [15,18; 144,09] p<0,0001	78,90% [71,70%; 86,10%] p<0,0001	177,13 [43,13; 727,35] p<0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	100/124 (80,6%)	1,74 [1,68; 1,81]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	329,18 [80,40; 1347,80] p<0,0001	64,52 [17,18; 242,36] p<0,0001	79,00% [72,00%; 86,00%] p<0,0001	162,58 [41,36; 639,03] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	100/124 (80,6%)	1,74 [1,68; 1,81]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	223,85 [49,87; 1004,80] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Zytokin-Freisetzungssyndrom	100/124 (80,6%)	1,77 [1,68; 1,81]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	80,60% [73,70%; 87,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^f
ATT ^d	Zytokin-Freisetzungssyndrom	100/124 (80,6%)	1,77 [1,68; 1,81]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	Zytokin-Freisetzungssyndrom	100/124 (80,6%)	1,77 [1,68; 1,81]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Naive Analyse ^c	Hypogammaglobulinämie	10/124 (8,1%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	8,10% [3,30%; 12,90%] p=0,0010	NA [NA; NA] NA ^f
ATT ^d	Hypogammaglobulinämie	10/124 (8,1%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	Hypogammaglobulinämie	10/124 (8,1%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	6,00% [-16,00%; 29,00%] p=0,5914	NA [NA; NA] NA ^f
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	66/124 (53,2%)	3,94 [2,79; NA]	58/174 (33,3%)	13,57 [7,98; NA]	2,28 [1,42; 3,65] p=0,0006	1,60 [1,22; 2,09] p=0,0006	19,90% [8,70%; 31,10%] p=0,0005	2,05 [1,41; 2,99] p=0,0002
ATT ^d	Gesamte SOC	66/124 (53,2%)	3,94 [2,79; NA]	67/174 (38,5%)	6,44 [6,44; 8,31]	1,84 [1,15; 2,93] p=0,0106	1,39 [1,08; 1,79] p=0,0097	15,00% [4,00%; 26,00%] p=0,0098	3,40 [2,23; 5,21] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	66/124 (53,2%)	3,94 [2,79; NA]	58/174 (33,3%)	13,57 [7,98; NA]	1,94 [1,00; 3,75] p=0,0482	2,17 [0,69; 6,77] p=0,1792	12,00% [-3,00%; 27,00%] p=0,1063	1,83 [1,11; 3,02] p=0,0182
Naive Analyse ^c	Pneumonie	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,19; 7,76] p=0,0159	2,81 [1,17; 6,75] p=0,0212	7,30% [1,00%; 13,60%] p=0,0235	2,72 [1,04; 7,11] p=0,0407
ATT ^d	Pneumonie	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [0,07; NA]	6,08 [1,86; 19,94] p=0,0029	5,51 [1,76; 17,22] p=0,0033	9,00% [3,00%; 15,00%] p=0,0024	4,85 [1,45; 16,25] p=0,0104
Multivariable Regression ^e	Pneumonie	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,99 [0,77; 11,67] p=0,1149	NA [NA; NA] NA ^g	4,00% [-15,00%; 24,00%] p=0,6704	2,16 [0,57; 8,14] p=0,2542

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

SOC ^a Analyse- methodik	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Rhinovirusinfek- tion	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	8,90% [3,90%; 13,90%] p=0,0005	NA [NA; NA] NA ^f
ATT ^d	Rhinovirusinfek- tion	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	Rhinovirusinfek- tion	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	8,00% [-13,00%; 29,00%] p=0,4413	NA [NA; NA] NA ^f
Naive Analyse ^c	Infektion der oberen Atemwege	16/124 (12,9%)	NA [5,72; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	6,30 [2,05; 19,33] p=0,0003	5,61 [1,92; 16,38] p=0,0016	10,60% [4,30%; 16,90%] p=0,0010	7,51 [2,24; 25,21] p=0,0011
ATT ^d	Infektion der oberen Atemwege	16/124 (12,9%)	NA [5,72; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	12,78 [2,88; 56,80] p=0,0008	11,26 [2,63; 48,19] p=0,0011	12,00% [6,00%; 18,00%] p=0,0002	14,40 [3,02; 68,76] p=0,0008
Multivariable Regression ^e	Infektion der oberen Atemwege	16/124 (12,9%)	NA [5,72; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	9,69 [1,70; 55,23] p=0,0105	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	11,45 [2,14; 61,32] p=0,0044
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	25/124 (20,2%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,20; 4,54] p=0,0112	2,06 [1,17; 3,65] p=0,0130	10,40% [2,10%; 18,70%] p=0,0144	2,15 [1,12; 4,13] p=0,0215
ATT ^d	Gesamte SOC	25/124 (20,2%)	NA [NA; NA]	40/174 (23,0%)	NA [12,52; NA]	0,86 [0,49; 1,51] p=0,5954	0,89 [0,57; 1,38] p=0,5966	-3,00% [-12,00%; 7,00%] p=0,5923	0,68 [0,41; 1,13] p=0,1346
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	25/124 (20,2%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,15; 6,86] p=0,0235	NA [NA; NA] NA ^g	9,00% [-6,00%; 24,00%] p=0,2482	2,75 [1,18; 6,45] p=0,0197
Untersuchungen									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	67/124 (54,0%)	2,33 [1,84; 4,93]	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	9,59 [5,30; 17,35] p<0,0001	4,95 [3,14; 7,79] p<0,0001	43,10% [33,20%; 53,00%] p<0,0001	6,62 [3,91; 11,23] p<0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	67/124 (54,0%)	2,33 [1,84; 4,93]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	24,12 [10,95; 53,10] p<0,0001	11,63 [5,82; 23,23] p<0,0001	49,00% [40,00%; 59,00%] p<0,0001	15,49 [7,36; 32,59] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	67/124 (54,0%)	2,33 [1,84; 4,93]	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	16,23 [6,91; 38,14] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	40,00% [24,00%; 56,00%] p<0,0001	9,79 [4,97; 19,27] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Alaninamino-transferase erhöht	28/124 (22,6%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	12,40 [4,22; 36,40] p<0,0001	9,82 [3,54; 27,30] p<0,0001	20,30% [12,60%; 28,00%] p<0,0001	10,77 [3,72; 31,20] p<0,0001
ATT ^d	Alaninamino-transferase erhöht	28/124 (22,6%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	54,69 [6,78; 441,41] p=0,0002	42,57 [5,42; 334,15] p=0,0004	22,00% [15,00%; 29,00%] p<0,0001	43,47 [5,46; 346,34] p=0,0004
Multivariable Regression ^e	Alaninamino-transferase erhöht	28/124 (22,6%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	18,69 [4,83; 72,36] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	16,89 [4,74; 60,20] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Aspartatamino-transferase erhöht	35/124 (28,2%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	22,42 [6,71; 74,92] p<0,0001	16,37 [5,15; 52,03] p<0,0001	26,50% [18,30%; 34,70%] p<0,0001	19,25 [5,83; 63,58] p<0,0001
ATT ^d	Aspartatamino-transferase erhöht	35/124 (28,2%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	248,98 [5,77; 10746,00] p=0,0041	178,99 [4,21; 7604,60] p=0,0067	28,00% [20,00%; 36,00%] p<0,0001	195,71 [4,58; 8372,20] p=0,0059
Multivariable Regression ^e	Aspartatamino-transferase erhöht	35/124 (28,2%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	28,76 [6,65; 124,45] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	26,86 [6,85; 105,35] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	15/124 (12,1%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	12,10% [6,40%; 17,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^f
ATT ^d	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	15/124 (12,1%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	14,00% [-2,00%; 30,00%] p=0,0918	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	15/124 (12,1%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Naive Analyse ^c	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	11,30% [5,70%; 16,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^f
ATT ^d	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	13,00% [-3,00%; 29,00%] p=0,1101	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	11,00% [-10,00%; 32,00%] p=0,2990	NA [NA; NA] NA ^f

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	15/124 (12,1%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	7,84 [2,22; 27,73] p=0,0002	7,02 [2,08; 23,72] p=0,0017	10,40% [4,30%; 16,40%] p=0,0008	7,83 [2,21; 27,68] p=0,0014
ATT ^d	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	15/124 (12,1%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	32,06 [3,09; 333,15] p=0,0037	28,31 [2,79; 287,22] p=0,0047	12,00% [6,00%; 17,00%] p<0,0001	28,38 [2,76; 292,16] p=0,0049
Multivariable Regression ^e	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	15/124 (12,1%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	9,90 [1,87; 52,27] p=0,0069	NA [NA; NA] NA ^g	8,00% [-11,00%; 27,00%] p=0,4231	11,07 [2,15; 56,94] p=0,0040
Naive Analyse ^c	International normalised ratio erhöht	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	11,30% [5,70%; 16,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^f
ATT ^d	International normalised ratio erhöht	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	13,00% [-3,00%; 29,00%] p=0,1101	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	International normalised ratio erhöht	14/124 (11,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	88/124 (71,0%)	1,68 [1,45; 1,87]	22/174 (12,6%)	NA [NA; NA]	16,89 [9,35; 30,52] p<0,0001	5,61 [3,74; 8,43] p<0,0001	58,30% [48,90%; 67,70%] p<0,0001	9,01 [5,52; 14,71] p<0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	88/124 (71,0%)	1,68 [1,45; 1,87]	31/174 (17,8%)	10,35 [10,35; NA]	11,49 [6,63; 19,93] p<0,0001	4,05 [2,88; 5,69] p<0,0001	53,00% [44,00%; 63,00%] p<0,0001	12,24 [7,04; 21,31] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	88/124 (71,0%)	1,68 [1,45; 1,87]	22/174 (12,6%)	NA [NA; NA]	28,68 [11,85; 69,43] p<0,0001	2,70 [0,00; 234025,00] p=0,4883	51,00% [35,00%; 67,00%] p<0,0001	12,29 [6,61; 22,83] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Appetit vermindert	38/124 (30,6%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	18,78 [6,49; 54,33] p<0,0001	13,33 [4,88; 36,39] p<0,0001	28,30% [19,90%; 36,80%] p<0,0001	14,42 [5,14; 40,42] p<0,0001
ATT ^d	Appetit vermindert	38/124 (30,6%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	30,49 [8,23; 112,92] p<0,0001	21,45 [6,07; 75,82] p<0,0001	29,00% [21,00%; 38,00%] p<0,0001	23,18 [6,42; 83,67] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Appetit vermindert	38/124 (30,6%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	23,83 [6,66; 85,20] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	17,39 [5,40; 56,00] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Hyperglykämie	13/124 (10,5%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	10,07 [2,23; 45,49] p=0,0003	9,12 [2,10; 39,70] p=0,0032	9,30% [3,70%; 15,00%] p=0,0011	18,72 [2,44; 143,40] p=0,0048
ATT ^d	Hyperglykämie	13/124 (10,5%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	21,53 [2,62; 176,84] p=0,0043	19,38 [2,42; 155,04] p=0,0052	10,00% [4,00%; 15,00%] p=0,0004	33,46 [2,23; 501,31] p=0,0110
Multivariable Regression ^e	Hyperglykämie	13/124 (10,5%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	50,27 [5,45; 463,52] p=0,0005	NA [NA; NA] NA ^g	9,00% [-10,00%; 28,00%] p=0,3499	68,69 [5,87; 803,70] p=0,0008
Naive Analyse ^c	Hypalbuminämie	37/124 (29,8%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	73,58 [9,93; 545,23] p<0,0001	51,92 [7,22; 373,37] p<0,0001	29,30% [21,10%; 37,40%] p<0,0001	56,80 [7,79; 413,98] p<0,0001
ATT ^d	Hypalbuminämie	37/124 (29,8%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	148,99 [8,92; 2488,20] p=0,0005	104,83 [6,41; 1713,80] p=0,0011	30,00% [21,00%; 38,00%] p<0,0001	114,28 [6,92; 1886,50] p=0,0009
Multivariable Regression ^e	Hypalbuminämie	37/124 (29,8%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	200,91 [20,88; 1933,10] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	123,20 [14,95; 1015,10] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Hypokalzämie	41/124 (33,1%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	85,46 [11,55; 632,03] p<0,0001	57,53 [8,02; 412,67] p<0,0001	32,50% [24,10%; 40,80%] p<0,0001	63,43 [8,72; 461,12] p<0,0001
ATT ^d	Hypokalzämie	41/124 (33,1%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	173,06 [10,38; 2885,90] p=0,0003	116,16 [7,12; 1895,60] p=0,0008	33,00% [24,00%; 41,00%] p<0,0001	126,96 [7,71; 2091,80] p=0,0007
Multivariable Regression ^e	Hypokalzämie	41/124 (33,1%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	194,16 [20,33; 1854,00] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	91,89 [11,41; 739,75] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Hypokaliämie	33/124 (26,6%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	12,26 [4,63; 32,48] p<0,0001	9,26 [3,72; 23,05] p<0,0001	23,70% [15,60%; 31,90%] p<0,0001	9,45 [3,69; 24,21] p<0,0001
ATT ^d	Hypokaliämie	33/124 (26,6%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	45,23 [8,10; 252,45] p<0,0001	33,46 [6,21; 180,42] p<0,0001	26,00% [18,00%; 34,00%] p<0,0001	33,87 [6,18; 185,62] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Hypokaliämie	33/124 (26,6%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	52,83 [12,55; 222,47] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	31,43 [9,21; 107,24] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Hypomagnesiämie	24/124 (19,4%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	41,52 [5,53; 311,58] p<0,0001	33,68 [4,62; 245,65] p=0,0005	18,80% [11,70%; 25,80%] p<0,0001	33,18 [4,49; 245,33] p=0,0006
ATT ^d	Hypomagnesiämie	24/124 (19,4%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	84,08 [4,99; 1416,80] p=0,0021	68,00 [4,12; 1122,90] p=0,0032	19,00% [12,00%; 26,00%] p<0,0001	66,54 [4,00; 1108,30] p=0,0034
Multivariable Regression ^e	Hypomagnesiämie	24/124 (19,4%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	200,05 [17,68; 2263,60] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	20,00% [1,00%; 38,00%] p=0,0366	150,60 [15,08; 1503,80] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Hyponatriämie	28/124 (22,6%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	50,46 [6,76; 376,66] p<0,0001	39,29 [5,42; 284,94] p=0,0003	22,00% [14,60%; 29,50%] p<0,0001	40,61 [5,53; 298,46] p=0,0003
ATT ^d	Hyponatriämie	28/124 (22,6%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	34,09 [6,39; 181,77] p<0,0001	26,61 [5,17; 137,07] p<0,0001	22,00% [14,00%; 29,00%] p<0,0001	27,30 [5,21; 142,88] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Hyponatriämie	28/124 (22,6%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	103,27 [11,21; 950,95] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	20,00% [1,00%; 39,00%] p=0,0373	77,78 [9,10; 665,20] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Hypophosphatämie	35/124 (28,2%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	68,03 [9,17; 504,79] p<0,0001	49,11 [6,82; 353,72] p=0,0001	27,70% [19,60%; 35,70%] p<0,0001	52,16 [7,15; 380,79] p<0,0001
ATT ^d	Hypophosphatämie	35/124 (28,2%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	137,77 [8,24; 2302,80] p=0,0006	99,16 [6,06; 1622,90] p=0,0013	28,00% [20,00%; 36,00%] p<0,0001	104,78 [6,34; 1731,60] p=0,0012
Multivariable Regression ^e	Hypophosphatämie	35/124 (28,2%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	245,96 [24,89; 2430,90] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	144,62 [17,41; 1201,10] p<0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	72/124 (58,1%)	2,53 [1,68; 3,71]	43/174 (24,7%)	20,57 [15,38; NA]	4,22 [2,57; 6,93] p<0,0001	2,35 [1,74; 3,17] p<0,0001	33,40% [22,60%; 44,10%] p<0,0001	2,98 [2,01; 4,41] p<0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	72/124 (58,1%)	2,53 [1,68; 3,71]	27/174 (15,5%)	20,57 [15,38; NA]	7,59 [4,40; 13,09] p<0,0001	3,76 [2,58; 5,50] p<0,0001	43,00% [32,00%; 53,00%] p<0,0001	4,54 [2,89; 7,13] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	72/124 (58,1%)	2,53 [1,68; 3,71]	43/174 (24,7%)	20,57 [15,38; NA]	7,54 [3,64; 15,64] p<0,0001	2,28 [0,75; 6,93] p=0,1408	36,00% [22,00%; 50,00%] p<0,0001	4,17 [2,47; 7,05] p<0,0001

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

SOC ^a Analyse- methodik	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Arthralgie	22/124 (17,7%)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,46 [1,21; 5,04] p=0,0115	2,21 [1,18; 4,14] p=0,0138	9,70% [1,90%; 17,50%] p=0,0154	2,75 [1,31; 5,79] p=0,0075
ATT ^d	Arthralgie	22/124 (17,7%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [14,75; NA]	7,28 [2,68; 19,82] p=0,0001	6,17 [2,40; 15,84] p=0,0002	15,00% [8,00%; 22,00%] p<0,0001	8,93 [2,79; 28,57] p=0,0002
Multivariable Regression ^e	Arthralgie	22/124 (17,7%)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,94 [1,09; 7,91] p=0,0325	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	3,19 [1,23; 8,30] p=0,0172
Naive Analyse ^c	Rückenschmerzen	17/124 (13,7%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,81; 3,52] p=0,1626	1,59 [0,83; 3,06] p=0,1650	5,10% [-2,30%; 12,40%] p=0,1748	1,40 [0,69; 2,85] p=0,3546
ATT ^d	Rückenschmerzen	17/124 (13,7%)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0%)	NA [0,03; NA]	3,64 [1,48; 8,97] p=0,0050	3,28 [1,42; 7,57] p=0,0054	10,00% [3,00%; 16,00%] p=0,0056	2,71 [1,11; 6,61] p=0,0288
Multivariable Regression ^e	Rückenschmerzen	17/124 (13,7%)	NA [NA; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	4,53 [1,49; 13,77] p=0,0078	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	3,13 [1,13; 8,65] p=0,0280
Naive Analyse ^c	Brustschmerzen die Skelettmus- kulatur betreffend	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,55 [1,43; 14,47] p=0,0054	4,21 [1,39; 12,75] p=0,0110	7,40% [1,70%; 13,00%] p=0,0106	5,25 [1,54; 17,87] p=0,0079

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [0,07; NA]	15,49 [2,33; 103,02] p=0,0046	14,09 [2,18; 91,00] p=0,0055	9,00% [4,00%; 14,00%] p=0,0010	14,19 [2,12; 94,94] p=0,0062
Multivariable Regression ^e	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	10,64 [1,46; 77,70] p=0,0198	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	9,25 [1,42; 60,42] p=0,0202
Naive Analyse ^c	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	9,70% [4,50%; 14,90%] p=0,0003	NA [NA; NA] NA ^f
ATT ^d	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	12,00% [-4,00%; 28,00%] p=0,1558	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	8,00% [-14,00%; 29,00%] p=0,4982	NA [NA; NA] NA ^f
Naive Analyse ^c	Schmerz in einer Extremität	19/124 (15,3%)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	4,32 [1,75; 10,62] p=0,0007	3,81 [1,65; 8,78] p=0,0017	11,30% [4,30%; 18,30%] p=0,0015	3,51 [1,48; 8,37] p=0,0045

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Schmerz in einer Extremität	19/124 (15,3%)	NA [NA; NA]	9/174 (5,2%)	NA [0,49; NA]	3,30 [1,44; 7,57] p=0,0047	2,95 [1,38; 6,30] p=0,0051	10,00% [3,00%; 17,00%] p=0,0055	2,74 [1,24; 6,06] p=0,0131
Multivariable Regression ^e	Schmerz in einer Extremität	19/124 (15,3%)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	5,98 [1,78; 20,08] p=0,0038	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	4,30 [1,43; 12,93] p=0,0094
Erkrankungen des Nervensystems									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	70/124 (56,5%)	2,53 [2,17; 4,70]	35/174 (20,1%)	NA [13,21; NA]	5,15 [3,08; 8,60] p<0,0001	2,81 [2,01; 3,92] p<0,0001	36,30% [25,80%; 46,90%] p<0,0001	4,29 [2,76; 6,66] p<0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	70/124 (56,5%)	2,53 [2,17; 4,70]	33/174 (19,0%)	NA [8,48; NA]	5,45 [3,24; 9,14] p<0,0001	2,94 [2,09; 4,13] p<0,0001	37,00% [27,00%; 48,00%] p<0,0001	5,02 [3,23; 7,80] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	70/124 (56,5%)	2,53 [2,17; 4,70]	35/174 (20,1%)	NA [13,21; NA]	8,13 [3,85; 17,16] p<0,0001	3,81 [0,89; 16,29] p=0,0699	33,00% [20,00%; 47,00%] p<0,0001	5,43 [3,07; 9,62] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Schwindelgefühl	20/124 (16,1%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	6,50 [2,37; 17,85] p<0,0001	5,61 [2,17; 14,55] p=0,0004	13,30% [6,30%; 20,20%] p=0,0002	6,80 [2,32; 19,90] p=0,0005

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Schwindelgefühl	20/124 (16,1%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [16,53; NA]	16,98 [3,82; 75,43] p=0,0002	14,40 [3,37; 61,58] p=0,0003	15,00% [8,00%; 22,00%] p<0,0001	14,33 [3,23; 63,66] p=0,0005
Multivariable Regression ^e	Schwindelgefühl	20/124 (16,1%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	23,77 [5,97; 94,72] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	21,65 [5,92; 79,19] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Kopfschmerzen	28/124 (22,6%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	9,86 [3,69; 26,37] p<0,0001	7,86 [3,12; 19,78] p<0,0001	19,70% [11,90%; 27,50%] p<0,0001	8,18 [3,15; 21,25] p<0,0001
ATT ^d	Kopfschmerzen	28/124 (22,6%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	14,80 [4,65; 47,12] p<0,0001	11,68 [3,86; 35,35] p<0,0001	21,00% [13,00%; 28,00%] p<0,0001	11,61 [3,75; 36,00] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Kopfschmerzen	28/124 (22,6%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	11,48 [3,22; 40,89] p=0,0002	NA [NA; NA] NA ^g	16,00% [-2,00%; 35,00%] p=0,0886	8,41 [2,61; 27,14] p=0,0004
Naive Analyse ^c	Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom	16/124 (12,9%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	12,90% [7,00%; 18,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^f

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom	16/124 (12,9%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	15,00% [-1,00%; 31,00%] p=0,0761	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom	16/124 (12,9%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Psychiatrische Erkrankungen									
Naive Analyse ^e	Gesamte SOC	34/124 (27,4%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [NA; NA]	3,49 [1,84; 6,60] p<0,0001	2,81 [1,64; 4,79] p=0,0002	17,60% [8,60%; 26,70%] p=0,0001	3,19 [1,73; 5,88] p=0,0002
ATT ^d	Gesamte SOC	34/124 (27,4%)	NA [NA; NA]	29/174 (16,7%)	NA [15,05; NA]	1,85 [1,06; 3,24] p=0,0305	1,62 [1,05; 2,50] p=0,0303	10,00% [1,00%; 20,00%] p=0,0327	1,61 [0,97; 2,66] p=0,0642
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	34/124 (27,4%)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8%)	NA [NA; NA]	5,81 [2,46; 13,72] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	17,00% [4,00%; 30,00%] p=0,0094	5,26 [2,39; 11,61] p<0,0001
Naive Analyse ^e	Schlaflosigkeit	17/124 (13,7%)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,30 [1,38; 7,91] p=0,0052	2,98 [1,33; 6,69] p=0,0081	9,10% [2,30%; 15,90%] p=0,0087	3,50 [1,40; 8,81] p=0,0076

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Schlaflosigkeit	17/124 (13,7%)	NA [NA; NA]	20/174 (11,5%)	NA [15,05; NA]	1,22 [0,61; 2,44] p=0,5714	1,19 [0,65; 2,18] p=0,5708	2,00% [-6,00%; 10,00%] p=0,5755	1,05 [0,54; 2,03] p=0,8892
Multivariable Regression ^e	Schlaflosigkeit	17/124 (13,7%)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	4,37 [1,41; 13,51] p=0,0104	NA [NA; NA] NA ^g	9,00% [-6,00%; 24,00%] p=0,2334	4,06 [1,30; 12,61] p=0,0155
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	26/124 (21,0%)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	3,03 [1,51; 6,09] p=0,0013	2,61 [1,42; 4,78] p=0,0020	12,90% [4,70%; 21,10%] p=0,0021	2,91 [1,48; 5,73] p=0,0020
ATT ^d	Gesamte SOC	26/124 (21,0%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	8,63 [3,26; 22,89] p<0,0001	7,03 [2,82; 17,54] p<0,0001	18,00% [10,00%; 26,00%] p<0,0001	7,45 [2,83; 19,64] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	26/124 (21,0%)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	8,71 [3,04; 24,96] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	7,66 [3,04; 19,34] p<0,0001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	79/124 (63,7%)	2,20 [1,91; 3,32]	40/174 (23,0%)	NA [19,75; NA]	5,88 [3,54; 9,78] p<0,0001	2,77 [2,05; 3,75] p<0,0001	40,70% [30,20%; 51,20%] p<0,0001	3,69 [2,49; 5,47] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Gesamte SOC	79/124 (63,7%)	2,20 [1,91; 3,32]	60/174 (34,5%)	6,44 [6,44; NA]	3,32 [2,05; 5,38] p<0,0001	1,84 [1,44; 2,35] p<0,0001	29,00% [18,00%; 40,00%] p<0,0001	2,72 [1,89; 3,91] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	79/124 (63,7%)	2,20 [1,91; 3,32]	40/174 (23,0%)	NA [19,75; NA]	6,06 [3,04; 12,08] p<0,0001	3,36 [0,87; 12,98] p=0,0780	31,00% [17,00%; 46,00%] p<0,0001	3,58 [2,10; 6,11] p<0,0001
Naive Analyse ^e	Husten	41/124 (33,1%)	6,11 [6,11; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	13,83 [5,64; 33,89] p<0,0001	9,59 [4,20; 21,88] p<0,0001	29,60% [20,90%; 38,30%] p<0,0001	10,03 [4,16; 24,22] p<0,0001
ATT ^d	Husten	41/124 (33,1%)	6,11 [6,11; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	18,91 [6,85; 52,17] p<0,0001	12,99 [5,01; 33,68] p<0,0001	30,00% [22,00%; 39,00%] p<0,0001	13,02 [4,75; 35,64] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Husten	41/124 (33,1%)	6,11 [6,11; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	16,75 [5,26; 53,32] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	11,21 [3,82; 32,88] p<0,0001
Naive Analyse ^e	Dyspnoe	20/124 (16,1%)	NA [NA; NA]	22/174 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,69; 2,56] p=0,3948	1,28 [0,73; 2,23] p=0,3942	3,50% [-4,70%; 11,60%] p=0,4015	1,33 [0,71; 2,47] p=0,3730
ATT ^d	Dyspnoe	20/124 (16,1%)	NA [NA; NA]	43/174 (24,7%)	6,44 [6,44; NA]	0,59 [0,33; 1,07] p=0,0834	0,66 [0,41; 1,06] p=0,0880	-8,00% [-17,00%; 1,00%] p=0,0723	0,94 [0,54; 1,67] p=0,8443

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Multivariable Regression ^c	Dyspnoe	20/124 (16,1%)	NA [NA; NA]	22/174 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,52; 3,32] p=0,5638	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	1,30 [0,55; 3,10] p=0,5500
Naive Analyse ^c	Nasenverstopfung	18/124 (14,5%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	14,50% [8,30%; 20,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^f
ATT ^d	Nasenverstopfung	18/124 (14,5%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^c	Nasenverstopfung	18/124 (14,5%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Naive Analyse ^c	Rhinorrhö	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	8,37 [1,82; 38,48] p=0,0013	7,72 [1,74; 34,21] p=0,0071	7,70% [2,50%; 13,00%] p=0,0039	7,07 [1,56; 31,90] p=0,0110
ATT ^d	Rhinorrhö	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	11,90 [2,03; 69,79] p=0,0060	10,94 [1,93; 62,15] p=0,0070	8,00% [3,00%; 13,00%] p=0,0023	9,76 [1,69; 56,42] p=0,0110

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
Multivariable Regression ^c	Rhinorrhö	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	45,20 [4,05; 504,47] p=0,0020	NA [NA; NA] NA ^g	7,00% [-12,00%; 27,00%] p=0,4483	28,01 [3,40; 230,86] p=0,0020
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	30/124 (24,2%)	8,54 [NA; NA]	12/174 (6,9%)	NA [NA; NA]	4,31 [2,10; 8,82] p<0,0001	3,51 [1,87; 6,58] p<0,0001	17,30% [8,90%; 25,70%] p<0,0001	4,11 [2,01; 8,37] p=0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	30/124 (24,2%)	8,54 [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [0,03; NA]	8,87 [3,57; 22,04] p<0,0001	6,97 [3,00; 16,19] p<0,0001	21,00% [13,00%; 29,00%] p<0,0001	8,53 [3,30; 22,08] p<0,0001
Multivariable Regression ^c	Gesamte SOC	30/124 (24,2%)	8,54 [NA; NA]	12/174 (6,9%)	NA [NA; NA]	7,72 [2,86; 20,85] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	18,00% [1,00%; 34,00%] p=0,0336	7,05 [2,83; 17,61] p<0,0001
Gefäßerkrankungen									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	47/124 (37,9%)	8,05 [3,78; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	6,47 [3,41; 12,29] p<0,0001	4,40 [2,58; 7,50] p<0,0001	29,30% [19,80%; 38,80%] p<0,0001	5,86 [3,15; 10,89] p<0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	47/124 (37,9%)	8,05 [3,78; NA]	22/174 (12,6%)	NA [NA; NA]	4,25 [2,39; 7,58] p<0,0001	3,02 [1,92; 4,75] p<0,0001	25,00% [15,00%; 35,00%] p<0,0001	3,20 [1,92; 5,35] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Multivariable Regression ^c	Gesamte SOC	47/124 (37,9%)	8,05 [3,78; NA]	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	14,09 [5,55; 35,73] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	8,81 [4,17; 18,59] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Hypertonie	24/124 (19,4%)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	5,73 [2,38; 13,77] p<0,0001	4,81 [2,14; 10,81] p=0,0001	15,30% [7,80%; 22,90%] p<0,0001	5,21 [2,20; 12,35] p=0,0002
ATT ^d	Hypertonie	24/124 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	7,14 [2,77; 18,44] p<0,0001	5,95 [2,45; 14,45] p<0,0001	16,00% [9,00%; 23,00%] p<0,0001	5,91 [2,36; 14,81] p=0,0001
Multivariable Regression ^c	Hypertonie	24/124 (19,4%)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	11,21 [3,30; 38,02] p=0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	8,09 [2,81; 23,32] p=0,0001
Naive Analyse ^c	Hypotonie	21/124 (16,9%)	8,05 [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	17,53 [4,03; 76,32] p<0,0001	14,73 [3,52; 61,69] p=0,0002	15,80% [9,00%; 22,60%] p<0,0001	54,73 [6,03; 496,81] p=0,0004
ATT ^d	Hypotonie	21/124 (16,9%)	8,05 [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [5,32; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	17,00% [10,00%; 23,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^c	Hypotonie	21/124 (16,9%)	8,05 [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	39,70 [6,71; 234,96] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	76,83 [8,46; 697,88] p=0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>e: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>f: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da in einem Arm keine Ereignisse auftreten.</p> <p>g: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wird.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

*CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:***Naiver indirekter Vergleich**

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=15,90 [7,32; 34,53]; $p<0,0001$, RR=1,96 [1,67; 2,31]; $p<0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=4,40 [3,23; 6,00]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Neutropenie (OR=32,25 [16,63; 62,52]; $p<0,0001$, RR=4,78 [3,47; 6,58]; $p<0,0001$), Anämie (OR=10,19 [5,89; 17,60]; $p<0,0001$, RR=2,93 [2,25; 3,80]; $p<0,0001$), Thrombozytopenie (OR=8,76 [5,16; 14,87]; $p<0,0001$, RR=3,00 [2,27; 3,97]; $p<0,0001$), Leukopenie (OR=16,94 [8,54; 33,60]; $p<0,0001$, RR=8,07 [4,57; 14,24]; $p<0,0001$), Lymphopenie (OR=12,79 [6,57; 24,89]; $p<0,0001$, RR=6,80 [3,92; 11,80]; $p<0,0001$), Febrile Neutropenie (OR=10,31 [2,98; 35,70]; $p<0,0001$, RR=8,89 [2,69; 29,38]; $p=0,0003$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Neutropenie (HR=13,71 [8,78; 21,40]; $p<0,0001$), Anämie (HR=4,90 [3,40; 7,08]; $p<0,0001$), Thrombozytopenie (HR=4,76 [3,26; 6,96]; $p<0,0001$), Leukopenie (HR=12,91 [6,73; 24,77]; $p<0,0001$), Lymphopenie (HR=9,51 [5,12; 17,65]; $p<0,0001$), Febrile Neutropenie (HR=11,30 [2,92; 43,69]; $p=0,0004$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Immunsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=237,50 [69,75; 808,75]; $p<0,0001$, RR=46,77 [15,18; 144,09]; $p<0,0001$). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 177,13 [43,13; 727,35]; $p<0,0001$.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=6,06 [3,63; 10,12]; $p<0,0001$, RR=2,31 [1,81; 2,93]; $p<0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=3,10 [2,19; 4,38]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Übelkeit (OR=8,68 [4,65; 16,19]; $p<0,0001$, RR=5,09 [3,08; 8,41]; $p<0,0001$), Diarrhö (OR=2,20 [1,28; 3,77]; $p=0,0040$, RR=1,81 [1,20; 2,72]; $p=0,0044$), Obstipation (OR=7,84 [3,48; 17,65]; $p<0,0001$, RR=5,96 [2,86; 12,44]; $p<0,0001$), Erbrechen (OR=4,73 [2,27; 9,87]; $p<0,0001$, RR=3,83 [2,00; 7,34]; $p<0,0001$), Abdominalschmerz (OR=3,56 [1,33; 9,55]; $p=0,0078$, RR=3,27 [1,29; 8,28]; $p=0,0123$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Übelkeit (HR=6,59 [3,71; 11,72]; $p<0,0001$), Diarrhö (HR=1,94 [1,19; 3,16]; $p=0,0079$), Obstipation (HR=6,65 [2,99; 14,78]; $p<0,0001$), Erbrechen (HR=4,11 [2,00; 8,43]; $p=0,0001$), Abdominalschmerz (HR=2,89 [1,11; 7,54]; $p=0,0303$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,90 [2,38; 6,39]; $p<0,0001$, RR=1,84 [1,48; 2,29]; $p<0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,45 [1,77; 3,40]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der

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

Ereignisse folgender PT: Ermüdung (OR=5,51 [3,04; 10,01]; $p<0,0001$, RR=3,69 [2,30; 5,94]; $p<0,0001$), Fieber (OR=1,90 [1,06; 3,40]; $p=0,0298$, RR=1,67 [1,05; 2,67]; $p=0,0310$), Ödem peripher (OR=3,01 [1,56; 5,84]; $p=0,0008$, RR=2,54 [1,45; 4,48]; $p=0,0012$), Schüttelfrost (OR=19,58 [4,52; 84,81]; $p<0,0001$, RR=16,14 [3,88; 67,19]; $p=0,0001$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Ermüdung (HR=4,41 [2,56; 7,59]; $p<0,0001$), Fieber (HR=1,71 [1,00; 2,91]; $p=0,0494$), Ödem peripher (HR=3,34 [1,70; 6,58]; $p=0,0005$), Schüttelfrost (HR=16,42 [3,87; 69,67]; $p=0,0001$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=16,89 [9,35; 30,52]; $p<0,0001$, RR=5,61 [3,74; 8,43]; $p<0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=9,01 [5,52; 14,71]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Hypokalzämie (OR=85,46 [11,55; 632,03]; $p<0,0001$, RR=57,53 [8,02; 412,67]; $p<0,0001$), Appetit vermindert (OR=18,78 [6,49; 54,33]; $p<0,0001$, RR=13,33 [4,88; 36,39]; $p<0,0001$), Hypoalbuminämie (OR=73,58 [9,93; 545,23]; $p<0,0001$, RR=51,92 [7,22; 373,37]; $p<0,0001$), Hypophosphatämie (OR=68,03 [9,17; 504,79]; $p<0,0001$, RR=49,11 [6,82; 353,72]; $p=0,0001$), Hypokaliämie (OR=12,26 [4,63; 32,48]; $p<0,0001$, RR=9,26 [3,72; 23,05]; $p<0,0001$), Hyponatriämie (OR=50,46 [6,76; 376,66]; $p<0,0001$, RR=39,29 [5,42; 284,94]; $p=0,0003$), Hypomagnesiämie (OR=41,52 [5,53; 311,58]; $p<0,0001$, RR=33,68 [4,62; 245,65]; $p=0,0005$), Hyperglykämie (OR=10,07 [2,23; 45,49]; $p=0,0003$, RR=9,12 [2,10; 39,70]; $p=0,0032$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Hypokalzämie (HR=63,43 [8,72; 461,12]; $p<0,0001$), Appetit vermindert (HR=14,42 [5,14; 40,42]; $p<0,0001$), Hypoalbuminämie (HR=56,80 [7,79; 413,98]; $p<0,0001$), Hypophosphatämie (HR=52,16 [7,15; 380,79]; $p<0,0001$), Hypokaliämie (HR=9,45 [3,69; 24,21]; $p<0,0001$), Hyponatriämie (HR=40,61 [5,53; 298,46]; $p=0,0003$), Hypomagnesiämie (HR=33,18 [4,49; 245,33]; $p=0,0006$), Hyperglykämie (HR=18,72 [2,44; 143,40]; $p=0,0048$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=5,88 [3,54; 9,78]; $p<0,0001$, RR=2,77 [2,05; 3,75]; $p<0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=3,69 [2,49; 5,47]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Husten (OR=13,83 [5,64; 33,89]; $p<0,0001$, RR=9,59 [4,20; 21,88]; $p<0,0001$), Rhinorrhoe (OR=8,37 [1,82; 38,48]; $p=0,0013$, RR=7,72 [1,74; 34,21]; $p=0,0071$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Husten (HR=10,03 [4,16; 24,22]; $p<0,0001$), Rhinorrhoe (HR=7,07 [1,56; 31,90]; $p=0,0110$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,22 [2,57; 6,93]; $p<0,0001$, RR=2,35 [1,74; 3,17]; $p<0,0001$), die

ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,98 [2,01; 4,41]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Arthralgie (OR=2,46 [1,21; 5,04]; $p = 0,0115$, RR=2,21 [1,18; 4,14]; $p = 0,0138$), Schmerz in einer Extremität (OR=4,32 [1,75; 10,62]; $p = 0,0007$, RR=3,81 [1,65; 8,78]; $p = 0,0017$), Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (OR=4,55 [1,43; 14,47]; $p = 0,0054$, RR=4,21 [1,39; 12,75]; $p = 0,0110$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Arthralgie (HR=2,75 [1,31; 5,79]; $p = 0,0075$), Schmerz in einer Extremität (HR=3,51 [1,48; 8,37]; $p = 0,0045$), Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (HR=5,25 [1,54; 17,87]; $p = 0,0079$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=5,15 [3,08; 8,60]; $p < 0,0001$, RR=2,81 [2,01; 3,92]; $p < 0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=4,29 [2,76; 6,66]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Kopfschmerz (OR=9,86 [3,69; 26,37]; $p < 0,0001$, RR=7,86 [3,12; 19,78]; $p < 0,0001$), Schwindelgefühl (OR=6,50 [2,37; 17,85]; $p < 0,0001$, RR=5,61 [2,17; 14,55]; $p = 0,0004$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Kopfschmerz (HR=8,18 [3,15; 21,25]; $p < 0,0001$), Schwindelgefühl (HR=6,80 [2,32; 19,90]; $p = 0,0005$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=9,59 [5,30; 17,35]; $p < 0,0001$, RR=4,95 [3,14; 7,79]; $p < 0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=6,62 [3,91; 11,23]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Aspartataminotransferase erhöht (OR=22,42 [6,71; 74,92]; $p < 0,0001$, RR=16,37 [5,15; 52,03]; $p < 0,0001$), Alaninaminotransferase erhöht (OR=12,40 [4,22; 36,40]; $p < 0,0001$, RR=9,82 [3,54; 27,30]; $p < 0,0001$), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (OR=7,84 [2,22; 27,73]; $p = 0,0002$, RR=7,02 [2,08; 23,72]; $p = 0,0017$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Aspartataminotransferase erhöht (HR=19,25 [5,83; 63,58]; $p < 0,0001$), Alaninaminotransferase erhöht (HR=10,77 [3,72; 31,20]; $p < 0,0001$), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (HR=7,83 [2,21; 27,68]; $p = 0,0014$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,28 [1,42; 3,65]; $p = 0,0006$, RR=1,60 [1,22; 2,09]; $p = 0,0006$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,05 [1,41; 2,99]; $p = 0,0002$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Infektion der oberen Atemwege (OR=6,30 [2,05; 19,33]; $p = 0,0003$, RR=5,61 [1,92; 16,38]; $p = 0,0016$), Pneumonie (OR=3,04 [1,19; 7,76]; $p = 0,0159$, RR=2,81 [1,17; 6,75]; $p = 0,0212$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis

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

folgender PT: Infektion der oberen Atemwege (HR=7,51 [2,24; 25,21]; p=0,0011), Pneumonie (HR=2,72 [1,04; 7,11]; p=0,0407).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Gefäßerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=6,47 [3,41; 12,29]; p<0,0001, RR=4,40 [2,58; 7,50]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=5,86 [3,15; 10,89]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Hypertonie (OR=5,73 [2,38; 13,77]; p<0,0001, RR=4,81 [2,14; 10,81]; p=0,0001), Hypotonie (OR=17,53 [4,03; 76,32]; p<0,0001, RR=14,73 [3,52; 61,69]; p=0,0002). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Hypertonie (HR=5,21 [2,20; 12,35]; p=0,0002), Hypotonie (HR=54,73 [6,03; 496,81]; p=0,0004).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Herzerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,36 [2,30; 8,28]; p<0,0001, RR=3,33 [1,95; 5,70]; p<0,0001). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 4,30 [2,32; 7,97]; p<0,0001.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Psychiatrische Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,49 [1,84; 6,60]; p<0,0001, RR=2,81 [1,64; 4,79]; p=0,0002), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=3,19 [1,73; 5,88]; p=0,0002). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Schlaflosigkeit (OR=3,30 [1,38; 7,91]; p=0,0052, RR=2,98 [1,33; 6,69]; p=0,0081). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Schlaflosigkeit (HR=3,50 [1,40; 8,81]; p=0,0076).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,31 [2,10; 8,82]; p<0,0001, RR=3,51 [1,87; 6,58]; p<0,0001). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 4,11 [2,01; 8,37]; p=0,0001.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,03 [1,51; 6,09]; p=0,0013, RR=2,61 [1,42; 4,78]; p=0,0020). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 2,91 [1,48; 5,73]; p=0,0020.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,33 [1,20; 4,54]; p=0,0112, RR=2,06 [1,17; 3,65]; p=0,0130). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 2,15 [1,12; 4,13]; p=0,0215.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Augenerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,15 [1,57; 10,93]; p=0,0021, RR=3,74 [1,51;

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

9,29]; $p=0,0045$). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 5,25 [1,75; 15,73]; $p=0,0030$.

Mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierter indirekter Vergleich

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=20,00 [9,20; 43,51]; $p<0,0001$, RR=2,23 [1,86; 2,67]; $p<0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=7,40 [5,21; 10,52]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Neutropenie (OR=54,81 [26,93; 111,56]; $p<0,0001$, RR=7,51 [4,97; 11,35]; $p<0,0001$), Anämie (OR=9,34 [5,43; 16,08]; $p<0,0001$, RR=2,75 [2,14; 3,53]; $p<0,0001$), Thrombozytopenie (OR=9,16 [5,38; 15,60]; $p<0,0001$, RR=3,11 [2,34; 4,13]; $p<0,0001$), Leukopenie (OR=37,38 [15,05; 92,88]; $p<0,0001$, RR=17,14 [7,50; 39,15]; $p<0,0001$), Lymphopenie (OR=21,11 [9,60; 46,40]; $p<0,0001$, RR=10,89 [5,44; 21,80]; $p<0,0001$), Febrile Neutropenie (OR=10,13 [2,95; 34,76]; $p=0,0002$, RR=8,73 [2,67; 28,60]; $p=0,0003$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Neutropenie (HR=21,62 [13,06; 35,78]; $p<0,0001$), Anämie (HR=6,43 [4,32; 9,57]; $p<0,0001$), Thrombozytopenie (HR=7,54 [4,84; 11,75]; $p<0,0001$), Leukopenie (HR=24,57 [10,30; 58,65]; $p<0,0001$), Lymphopenie (HR=15,26 [7,16; 32,53]; $p<0,0001$), Febrile Neutropenie (HR=11,06 [2,95; 41,53]; $p=0,0004$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Immunsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=329,18 [80,40; 1347,80]; $p<0,0001$, RR=64,52 [17,18; 242,36]; $p<0,0001$). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 162,58 [41,36; 639,03]; $p<0,0001$.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,46 [2,69; 7,38]; $p<0,0001$, RR=1,89 [1,53; 2,34]; $p<0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,83 [2,00; 4,02]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Übelkeit (OR=17,45 [8,00; 38,05]; $p<0,0001$, RR=9,75 [4,90; 19,41]; $p<0,0001$), Obstipation (OR=2,80 [1,53; 5,12]; $p=0,0009$, RR=2,30 [1,40; 3,78]; $p=0,0010$), Erbrechen (OR=12,94 [4,51; 37,09]; $p<0,0001$, RR=10,05 [3,71; 27,22]; $p<0,0001$), Abdominalschmerz (OR=27,07 [2,86; 256,00]; $p=0,0040$, RR=24,12 [2,61; 222,60]; $p=0,0050$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Übelkeit (HR=12,18 [5,82; 25,48]; $p<0,0001$), Obstipation (HR=2,22 [1,28; 3,86]; $p=0,0047$), Erbrechen (HR=9,87 [3,52; 27,67]; $p<0,0001$), Abdominalschmerz (HR=20,91 [2,23; 195,75]; $p=0,0077$), Diarrhö (HR=1,63 [1,02; 2,59]; $p=0,0397$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,28 [2,01; 5,36]; $p<0,0001$, RR=1,66 [1,35; 2,04]; $p<0,0001$), die ebenfalls bei

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

Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,38 [1,72; 3,28]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Ermüdung (OR=9,92 [4,90; 20,11]; $p<0,0001$, RR=6,33 [3,44; 11,62]; $p<0,0001$), Ödem peripher (OR=6,25 [2,76; 14,18]; $p<0,0001$, RR=5,02 [2,39; 10,57]; $p<0,0001$), Schüttelfrost (OR=2,50 [1,24; 5,06]; $p=0,0104$, RR=2,23 [1,20; 4,12]; $p=0,0108$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Ermüdung (HR=7,11 [3,69; 13,69]; $p<0,0001$), Ödem peripher (HR=7,05 [2,89; 17,23]; $p<0,0001$), Schüttelfrost (HR=2,13 [1,10; 4,11]; $p=0,0241$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=11,49 [6,63; 19,93]; $p<0,0001$, RR=4,05 [2,88; 5,69]; $p<0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=12,24 [7,04; 21,31]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Hypokalzämie (OR=173,06 [10,38; 2885,90]; $p=0,0003$, RR=116,16 [7,12; 1895,60]; $p=0,0008$), Appetit vermindert (OR=30,49 [8,23; 112,92]; $p<0,0001$, RR=21,45 [6,07; 75,82]; $p<0,0001$), Hypoalbuminämie (OR=148,99 [8,92; 2488,20]; $p=0,0005$, RR=104,83 [6,41; 1713,80]; $p=0,0011$), Hypophosphatämie (OR=137,77 [8,24; 2302,80]; $p=0,0006$, RR=99,17 [6,06; 1622,90]; $p=0,0013$), Hypokaliämie (OR=45,23 [8,10; 252,45]; $p<0,0001$, RR=33,46 [6,21; 180,42]; $p<0,0001$), Hyponatriämie (OR=34,09 [6,39; 181,77]; $p<0,0001$, RR=26,61 [5,17; 137,07]; $p<0,0001$), Hypomagnesiämie (OR=84,08 [4,99; 1416,80]; $p=0,0021$, RR=68,00 [4,12; 1122,90]; $p=0,0032$), Hyperglykämie (OR=21,53 [2,62; 176,84]; $p=0,0043$, RR=19,38 [2,42; 155,04]; $p=0,0052$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Hypokalzämie (HR=126,96 [7,71; 2091,80]; $p=0,0007$), Appetit vermindert (HR=23,18 [6,42; 83,67]; $p<0,0001$), Hypoalbuminämie (HR=114,28 [6,92; 1886,50]; $p=0,0009$), Hypophosphatämie (HR=104,78 [6,34; 1731,60]; $p=0,0012$), Hypokaliämie (HR=33,87 [6,18; 185,62]; $p<0,0001$), Hyponatriämie (HR=27,30 [5,21; 142,88]; $p<0,0001$), Hypomagnesiämie (HR=66,54 [4,00; 1108,30]; $p=0,0034$), Hyperglykämie (HR=33,46 [2,23; 501,31]; $p=0,0110$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,32 [2,05; 5,38]; $p<0,0001$, RR=1,84 [1,44; 2,35]; $p<0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,72 [1,89; 3,91]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Husten (OR=18,91 [6,85; 52,17]; $p<0,0001$, RR=12,99 [5,01; 33,68]; $p<0,0001$), Rhinorrhoe (OR=11,90 [2,03; 69,79]; $p=0,0060$, RR=10,94 [1,93; 62,15]; $p=0,0070$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Husten (HR=13,02 [4,75; 35,64]; $p<0,0001$), Rhinorrhoe (HR=9,76 [1,69; 56,42]; $p=0,0110$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=7,59 [4,40; 13,09]; $p<0,0001$, RR=3,76 [2,58; 5,50]; $p<0,0001$), die

ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=4,54 [2,89; 7,13]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Arthralgie (OR=7,28 [2,68; 19,82]; $p = 0,0001$, RR=6,17 [2,40; 15,84]; $p = 0,0002$), Schmerz in einer Extremität (OR=3,30 [1,44; 7,57]; $p = 0,0047$, RR=2,95 [1,38; 6,30]; $p = 0,0051$), Rückenschmerzen (OR=3,64 [1,48; 8,97]; $p = 0,0050$, RR=3,28 [1,42; 7,57]; $p = 0,0054$), Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (OR=15,49 [2,33; 103,02]; $p = 0,0046$, RR=14,09 [2,18; 91,00]; $p = 0,0055$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Arthralgie (HR=8,93 [2,79; 28,57]; $p = 0,0002$), Schmerz in einer Extremität (HR=2,74 [1,24; 6,06]; $p = 0,0131$), Rückenschmerzen (HR=2,71 [1,11; 6,61]; $p = 0,0288$), Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (HR=14,19 [2,12; 94,94]; $p = 0,0062$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=5,45 [3,24; 9,14]; $p < 0,0001$, RR=2,94 [2,09; 4,13]; $p < 0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=5,02 [3,23; 7,80]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Kopfschmerz (OR=14,80 [4,65; 47,12]; $p < 0,0001$, RR=11,68 [3,86; 35,35]; $p < 0,0001$), Schwindelgefühl (OR=16,98 [3,82; 75,43]; $p = 0,0002$, RR=14,40 [3,37; 61,58]; $p = 0,0003$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Kopfschmerz (HR=11,61 [3,75; 36,00]; $p < 0,0001$), Schwindelgefühl (HR=14,33 [3,23; 63,66]; $p = 0,0005$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=24,12 [10,95; 53,10]; $p < 0,0001$, RR=11,63 [5,82; 23,23]; $p < 0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=15,49 [7,36; 32,59]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Aspartataminotransferase erhöht (OR=248,98 [5,77; 10746,00]; $p = 0,0041$, RR=178,99 [4,21; 7604,60]; $p = 0,0067$), Alaninaminotransferase erhöht (OR=54,69 [6,78; 441,41]; $p = 0,0002$, RR=42,57 [5,42; 334,15]; $p = 0,0004$), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (OR=32,06 [3,09; 333,15]; $p = 0,0037$, RR=28,31 [2,79; 287,22]; $p = 0,0047$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Aspartataminotransferase erhöht (HR=195,71 [4,58; 8372,20]; $p = 0,0059$), Alaninaminotransferase erhöht (HR=43,47 [5,46; 346,34]; $p = 0,0004$), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (HR=28,38 [2,76; 292,16]; $p = 0,0049$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,84 [1,15; 2,93]; $p = 0,0106$, RR=1,39 [1,08; 1,79]; $p = 0,0097$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=3,40 [2,23; 5,21]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Infektion der oberen Atemwege (OR=12,78 [2,88; 56,80]; $p = 0,0008$, RR=11,26 [2,63; 48,19]; $p = 0,0011$), Pneumonie (OR=6,08 [1,86; 19,94]; $p = 0,0029$, RR=5,51 [1,76; 17,22]; $p = 0,0033$). Bei

Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Infektion der oberen Atemwege (HR=14,40 [3,02; 68,76]; p=0,0008), Pneumonie (HR=4,85 [1,45; 16,25]; p=0,0104).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Gefäßerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,25 [2,39; 7,58]; p<0,0001, RR=3,02 [1,92; 4,75]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=3,20 [1,92; 5,35]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Hypertonie (OR=7,14 [2,77; 18,44]; p<0,0001, RR=5,95 [2,45; 14,45]; p<0,0001). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Hypertonie (HR=5,91 [2,36; 14,81]; p=0,0001).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Herzerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,61 [1,48; 4,62]; p=0,0009, RR=2,12 [1,35; 3,32]; p=0,0010). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 4,21 [2,41; 7,35]; p<0,0001.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Psychiatrische Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,85 [1,06; 3,24]; p=0,0305, RR=1,62 [1,05; 2,50]; p=0,0303). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=8,87 [3,57; 22,04]; p<0,0001, RR=6,97 [3,00; 16,19]; p<0,0001). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 8,53 [3,30; 22,08]; p<0,0001.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=8,63 [3,26; 22,89]; p<0,0001, RR=7,03 [2,82; 17,54]; p<0,0001). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 7,45 [2,83; 19,64]; p<0,0001.

Mittels multivariabler Regression adjustierter indirekter Vergleich

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=21,96 [8,34; 57,83]; p<0,0001, RR=2,03 [0,69; 5,93]; p=0,1911), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=5,33 [3,58; 7,95]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Neutropenie (OR=60,57 [22,32; 164,39]; p<0,0001, RR=2,50 [0,80; 7,84]; p=0,1129), Anämie (OR=12,48 [5,90; 26,39]; p<0,0001, RR=2,21 [0,74; 6,66]; p=0,1520), Thrombozytopenie (OR=10,49 [5,09; 21,60]; p<0,0001, RR=2,46 [0,78; 7,74]; p=0,1214), Leukopenie (OR=19,71 [7,90;

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

49,16]; $p < 0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA), Lymphopenie (OR=13,14 [5,53; 31,27]; $p < 0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA), Febrile Neutropenie (OR=13,48 [2,25; 80,62]; $p = 0,0044$, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Neutropenie (HR=15,89 [9,12; 27,69]; $p < 0,0001$), Anämie (HR=5,34 [3,30; 8,64]; $p < 0,0001$), Thrombozytopenie (HR=4,95 [3,02; 8,11]; $p < 0,0001$), Leukopenie (HR=13,35 [6,16; 28,97]; $p < 0,0001$), Lymphopenie (HR=9,83 [4,62; 20,90]; $p < 0,0001$), Febrile Neutropenie (HR=9,36 [1,77; 49,64]; $p = 0,0086$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Immunsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=NA [NA; NA]; $p < 0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 223,85 [49,87; 1004,80]; $p < 0,0001$.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=8,05 [4,03; 16,06]; $p < 0,0001$, RR=2,91 [0,81; 10,42]; $p = 0,0987$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=3,69 [2,29; 5,92]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Übelkeit (OR=22,40 [8,76; 57,26]; $p < 0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA), Diarrhö (OR=2,54 [1,21; 5,33]; $p = 0,0140$, RR=2,84 [0,00; 9861,00]; $p = 0,4699$), Obstipation (OR=17,94 [5,89; 54,60]; $p < 0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA), Erbrechen (OR=12,87 [4,47; 37,03]; $p < 0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA), Abdominalschmerz (OR=17,74 [3,28; 95,90]; $p = 0,0008$, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Übelkeit (HR=11,04 [5,34; 22,84]; $p < 0,0001$), Diarrhö (HR=1,97 [1,02; 3,81]; $p = 0,0430$), Obstipation (HR=11,03 [4,13; 29,46]; $p < 0,0001$), Erbrechen (HR=11,82 [4,53; 30,86]; $p < 0,0001$), Abdominalschmerz (HR=14,59 [2,98; 71,54]; $p = 0,0010$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=5,02 [2,58; 9,76]; $p < 0,0001$, RR=2,40 [0,76; 7,60]; $p = 0,1316$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,97 [1,90; 4,65]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Ermüdung (OR=8,13 [3,55; 18,64]; $p < 0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA), Fieber (OR=2,55 [1,13; 5,75]; $p = 0,0242$, RR=2,45 [0,31; 19,28]; $p = 0,2987$), Ödem peripher (OR=6,54 [2,46; 17,37]; $p = 0,0002$, RR=NA [NA; NA] NA), Schüttelfrost (OR=34,11 [5,58; 208,41]; $p = 0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Ermüdung (HR=5,63 [2,73; 11,59]; $p < 0,0001$), Ödem peripher (HR=8,03 [3,08; 20,96]; $p < 0,0001$), Schüttelfrost (HR=26,37 [4,76; 146,17]; $p = 0,0002$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=28,68 [11,85; 69,43]; $p < 0,0001$, RR=2,70 [0,00; 234025,00]; $p = 0,4883$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=12,29 [6,61; 22,83];

p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Hypokalzämie (OR=194,16 [20,33; 1854,00]; p<0,0001, RR=NA [NA; NA] NA), Appetit vermindert (OR=23,83 [6,66; 85,20]; p<0,0001, RR=NA [NA; NA] NA), Hypoalbuminämie (OR=200,91 [20,88; 1933,10]; p<0,0001, RR=NA [NA; NA] NA), Hypophosphatämie (OR=245,96 [24,89; 2430,90]; p<0,0001, RR=NA [NA; NA] NA), Hypokaliämie (OR=52,83 [12,55; 222,47]; p<0,0001, RR=NA [NA; NA] NA), Hyponatriämie (OR=103,27 [11,21; 950,95]; p<0,0001, RR=NA [NA; NA] NA), Hypomagnesiämie (OR=200,05 [17,68; 2263,60]; p<0,0001, RR=NA [NA; NA] NA), Hyperglykämie (OR=50,27 [5,45; 463,52]; p=0,0005, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Hypokalzämie (HR=91,89 [11,41; 739,75]; p<0,0001), Appetit vermindert (HR=17,39 [5,40; 56,00]; p<0,0001), Hypoalbuminämie (HR=123,20 [14,95; 1015,10]; p<0,0001), Hypophosphatämie (HR=144,62 [17,41; 1201,10]; p<0,0001), Hypokaliämie (HR=31,43 [9,21; 107,24]; p<0,0001), Hyponatriämie (HR=77,78 [9,10; 665,20]; p<0,0001), Hypomagnesiämie (HR=150,60 [15,08; 1503,80]; p<0,0001), Hyperglykämie (HR=68,69 [5,87; 803,70]; p=0,0008).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=6,06 [3,04; 12,08]; p<0,0001, RR=3,36 [0,87; 12,98]; p=0,0780), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=3,58 [2,10; 6,11]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Husten (OR=16,75 [5,26; 53,32]; p<0,0001, RR=NA [NA; NA] NA), Rhinorrhoe (OR=45,20 [4,05; 504,47]; p=0,0020, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Husten (HR=11,21 [3,82; 32,88]; p<0,0001), Rhinorrhoe (HR=28,01 [3,40; 230,86]; p=0,0020).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=7,54 [3,64; 15,64]; p<0,0001, RR=2,28 [0,75; 6,93]; p=0,1408), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=4,17 [2,47; 7,05]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Arthralgie (OR=2,94 [1,09; 7,91]; p=0,0325, RR=NA [NA; NA] NA), Schmerz in einer Extremität (OR=5,98 [1,78; 20,08]; p=0,0038, RR=NA [NA; NA] NA), Rückenschmerzen (OR=4,53 [1,49; 13,77]; p=0,0078, RR=NA [NA; NA] NA), Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (OR=10,64 [1,46; 77,70]; p=0,0198, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Arthralgie (HR=3,19 [1,23; 8,30]; p=0,0172), Schmerz in einer Extremität (HR=4,30 [1,43; 12,93]; p=0,0094), Rückenschmerzen (HR=3,13 [1,13; 8,65]; p=0,0280), Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend (HR=9,25 [1,42; 60,42]; p=0,0202).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=8,13 [3,85; 17,16]; $p<0,0001$, RR=3,81 [0,89; 16,29]; $p=0,0699$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=5,43 [3,07; 9,62]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Kopfschmerz (OR=11,48 [3,22; 40,89]; $p=0,0002$, RR=NA [NA; NA] NA), Schwindelgefühl (OR=23,77 [5,97; 94,72]; $p<0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Kopfschmerz (HR=8,41 [2,61; 27,14]; $p=0,0004$), Schwindelgefühl (HR=21,65 [5,92; 79,19]; $p<0,0001$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=16,23 [6,91; 38,14]; $p<0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=9,79 [4,97; 19,27]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Aspartataminotransferase erhöht (OR=28,76 [6,65; 124,45]; $p<0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA), Alaninaminotransferase erhöht (OR=18,69 [4,83; 72,36]; $p<0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (OR=9,90 [1,87; 52,27]; $p=0,0069$, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Aspartataminotransferase erhöht (HR=26,86 [6,85; 105,35]; $p<0,0001$), Alaninaminotransferase erhöht (HR=16,89 [4,74; 60,20]; $p<0,0001$), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (HR=11,07 [2,15; 56,94]; $p=0,0040$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,94 [1,00; 3,75]; $p=0,0482$, RR=2,17 [0,69; 6,77]; $p=0,1792$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,83 [1,11; 3,02]; $p=0,0182$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Infektion der oberen Atemwege (OR=9,69 [1,70; 55,23]; $p=0,0105$, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Infektion der oberen Atemwege (HR=11,45 [2,14; 61,32]; $p=0,0044$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Gefäßerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=14,09 [5,55; 35,73]; $p<0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=8,81 [4,17; 18,59]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Hypertonie (OR=11,21 [3,30; 38,02]; $p=0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA), Hypotonie (OR=39,70 [6,71; 234,96]; $p<0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Hypertonie (HR=8,09 [2,81; 23,32]; $p=0,0001$), Hypotonie (HR=76,83 [8,46; 697,88]; $p=0,0001$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Herzerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=7,80 [3,05; 19,93]; $p<0,0001$, RR=NA [NA;

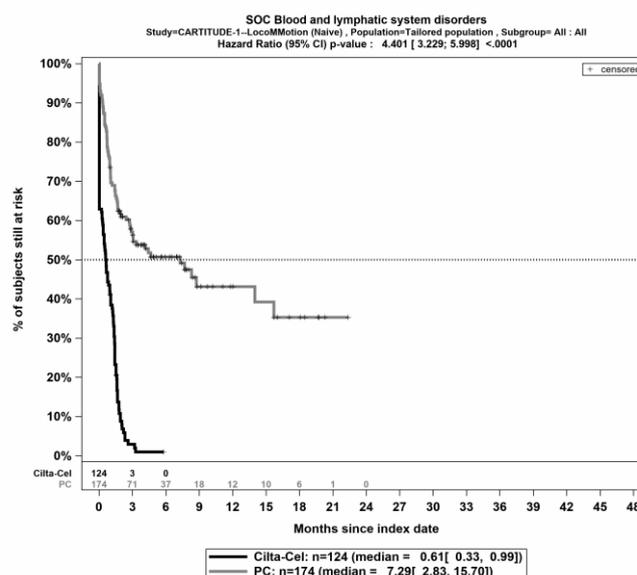
NA] NA). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 7,87 [3,32; 18,67]; $p < 0,0001$.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Psychiatrische Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=5,81 [2,46; 13,72]; $p < 0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=5,26 [2,39; 11,61]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Schlaflosigkeit (OR=4,37 [1,41; 13,51]; $p = 0,0104$, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Schlaflosigkeit (HR=4,06 [1,30; 12,61]; $p = 0,0155$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=7,72 [2,86; 20,85]; $p < 0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 7,05 [2,83; 17,61]; $p < 0,0001$.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=8,71 [3,04; 24,96]; $p < 0,0001$, RR=NA [NA; NA] NA). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 7,66 [3,04; 19,34]; $p < 0,0001$.

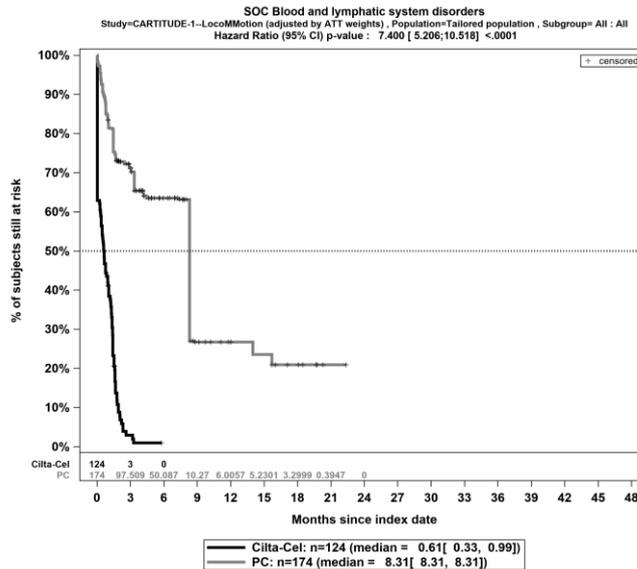
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,81 [1,15; 6,86]; $p = 0,0235$, RR=NA [NA; NA] NA). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 2,75 [1,18; 6,45]; $p = 0,0197$.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

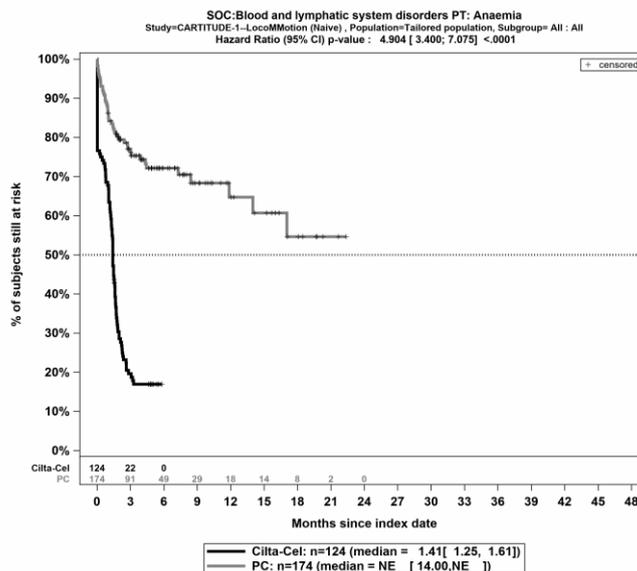
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 4-290: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



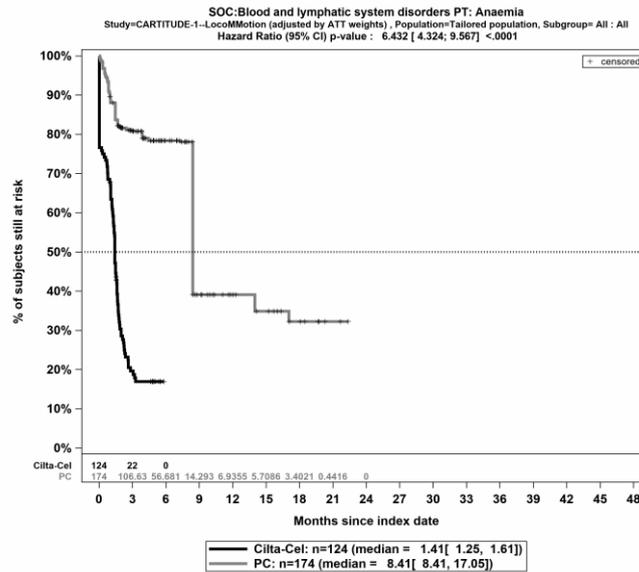
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-291: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



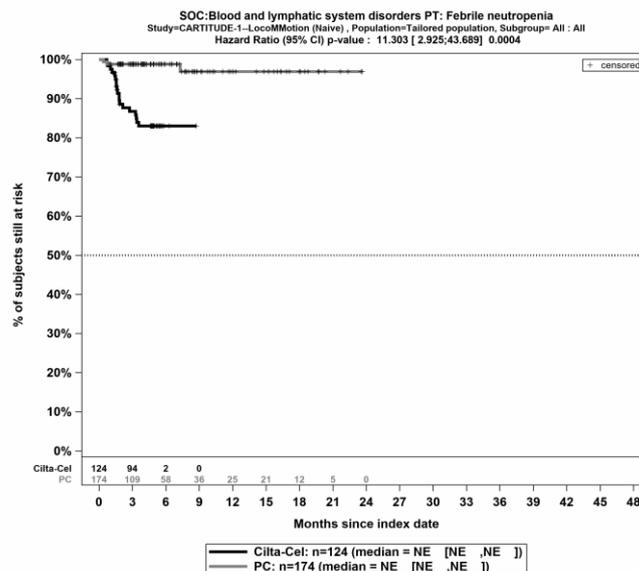
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-292: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Anämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



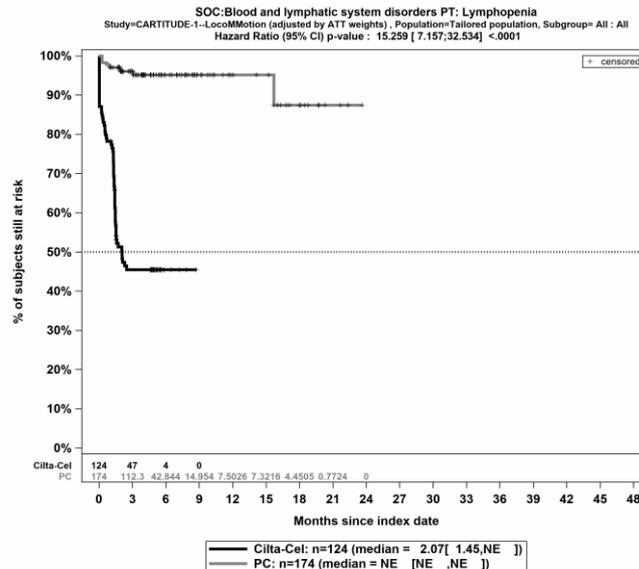
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-293: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Anämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



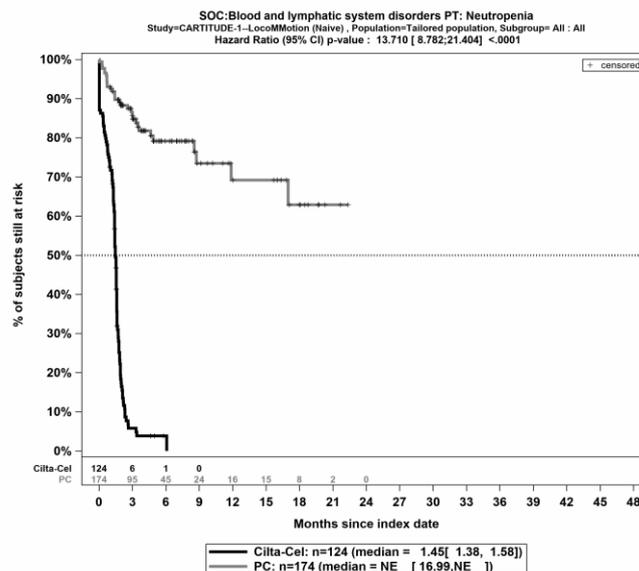
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-294: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Febrile Neutropenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



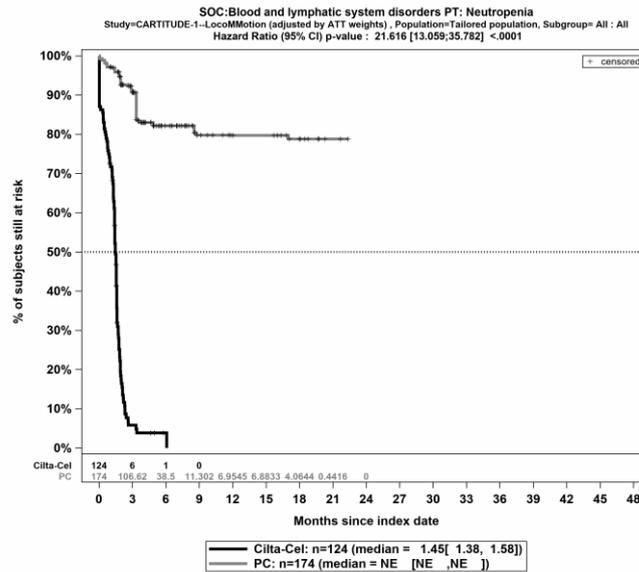
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-301: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Lymphopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



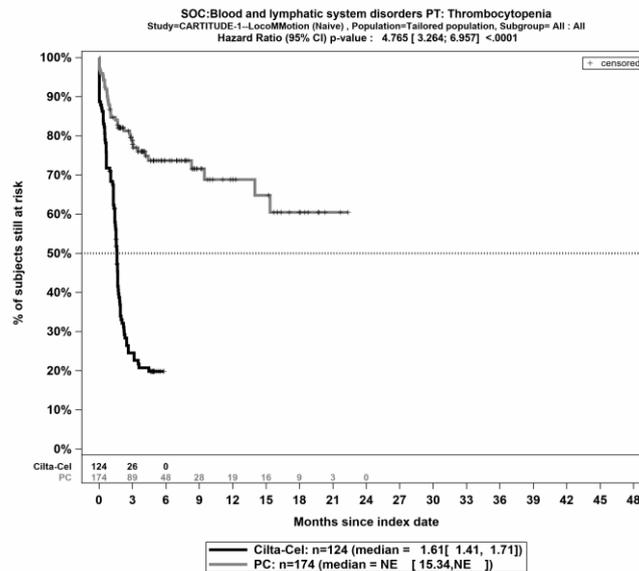
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-302: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Neutropenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



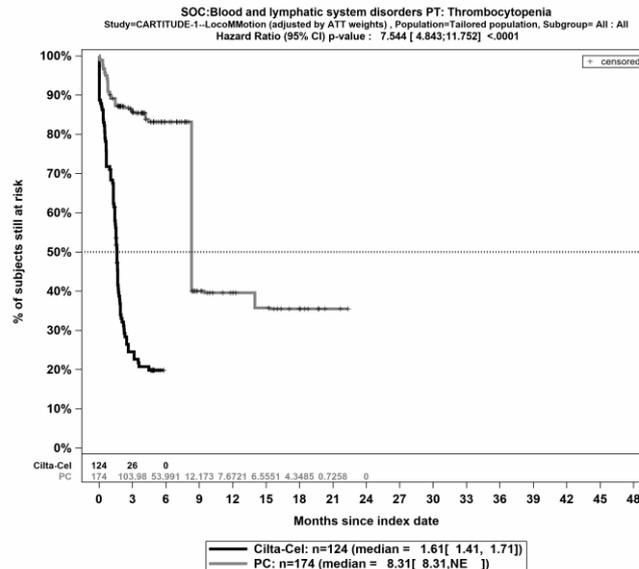
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-303: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Neutropenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



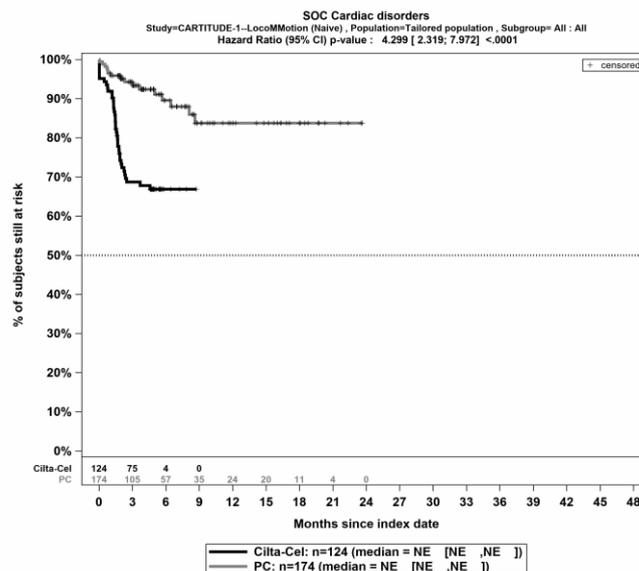
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-304: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Thrombozytopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



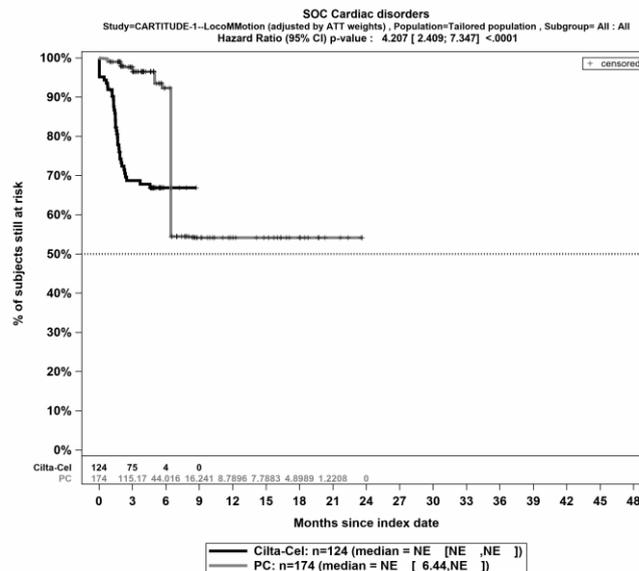
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-305: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Thrombozytopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



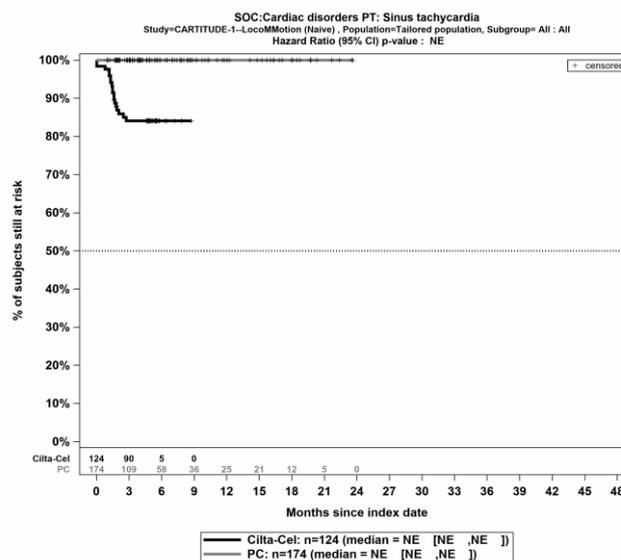
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-306: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Herzkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



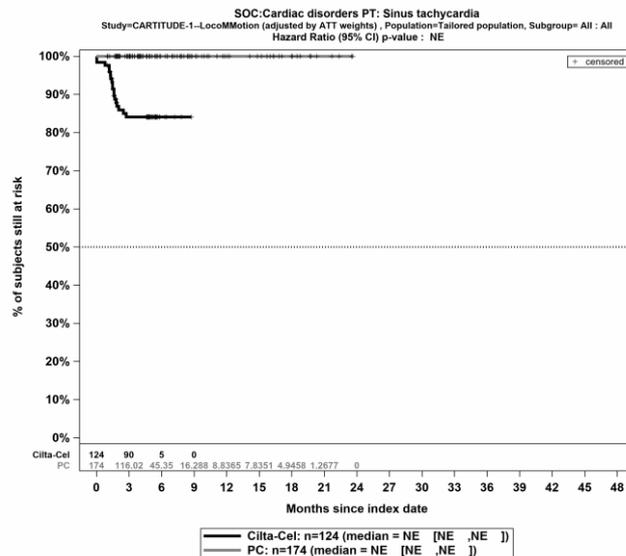
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-307: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Herzerkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



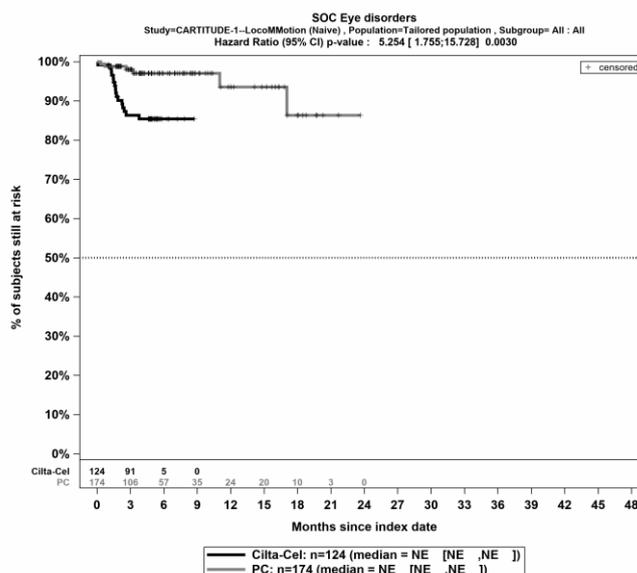
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-308: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Herzerkrankungen* – PT *Sinustachykardie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



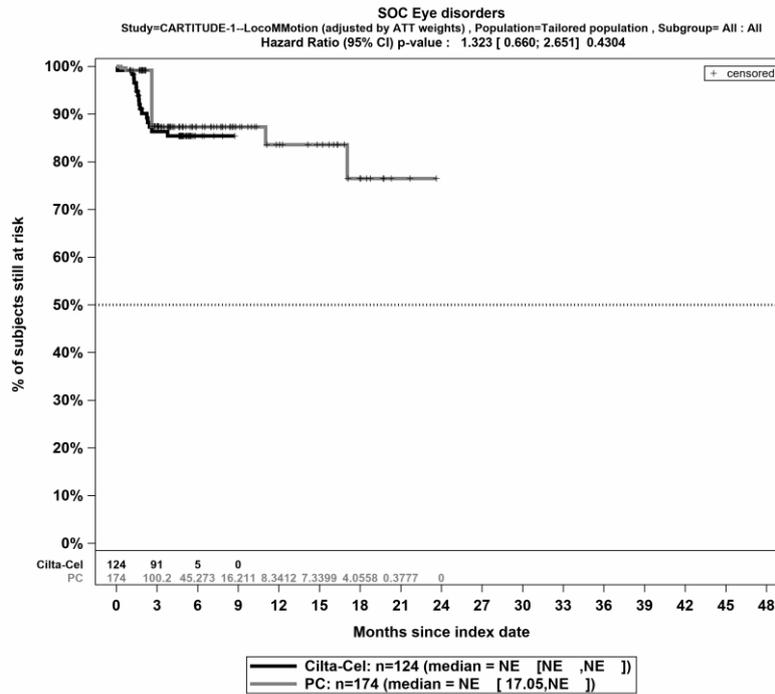
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-309: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



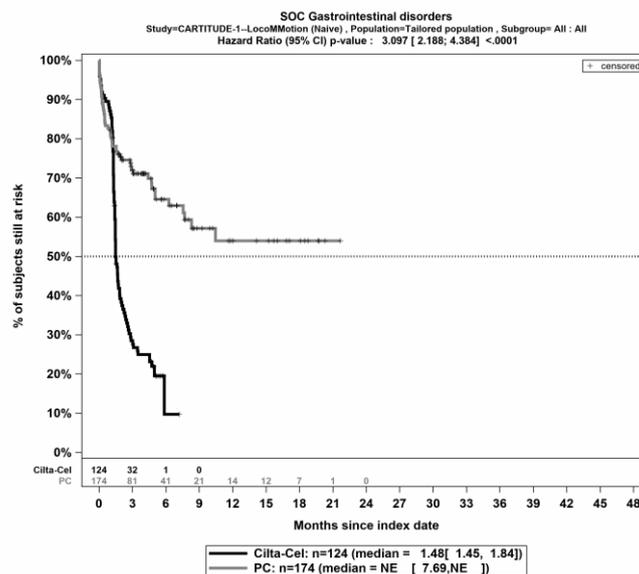
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-310: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Augenerkrankungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



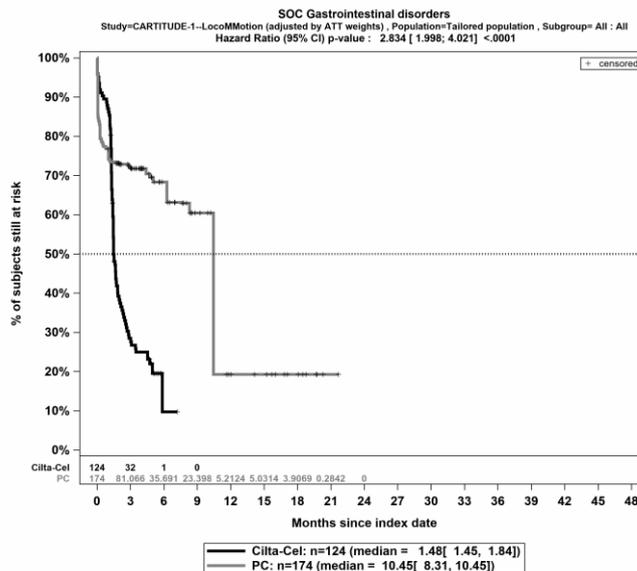
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-311: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Augenerkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



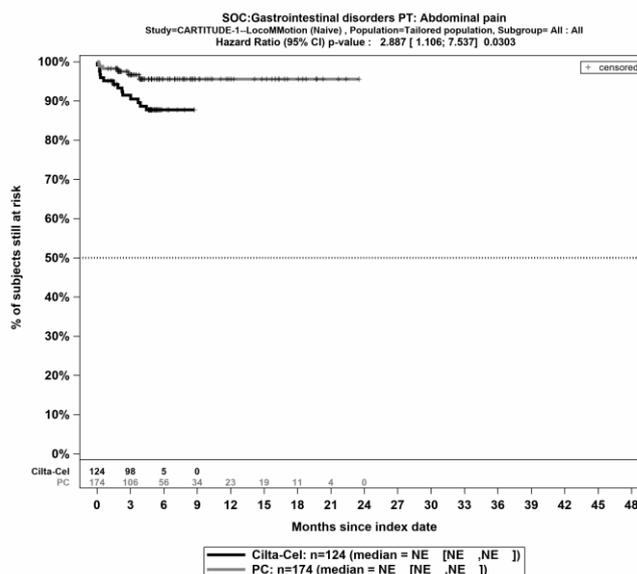
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-312: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

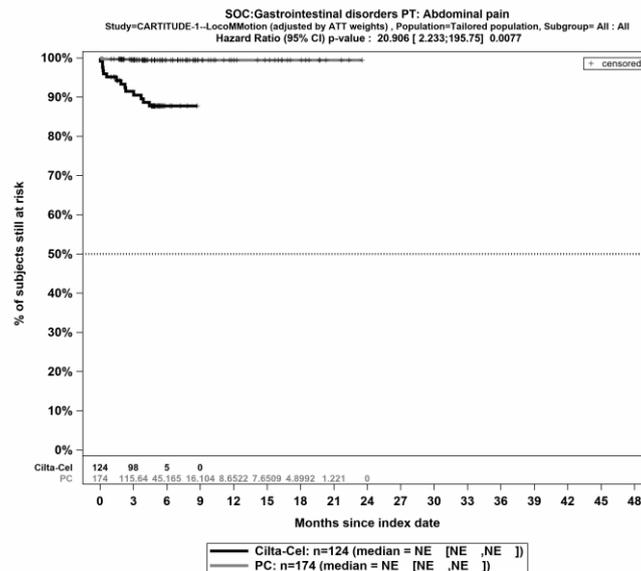
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

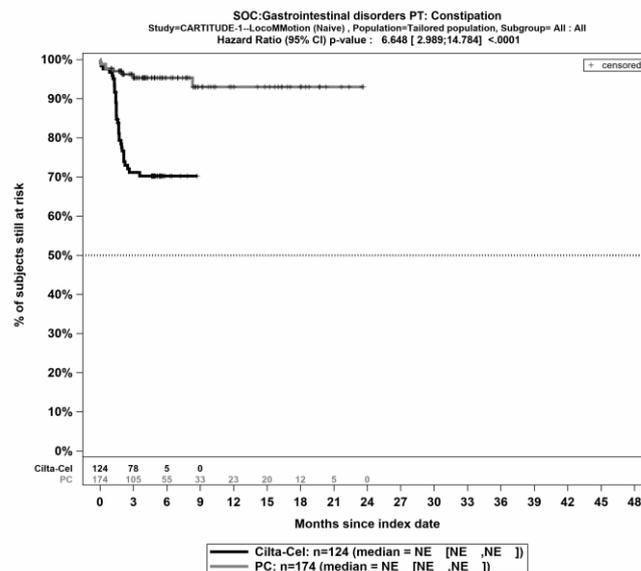
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT *Abdominalschmerz* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

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



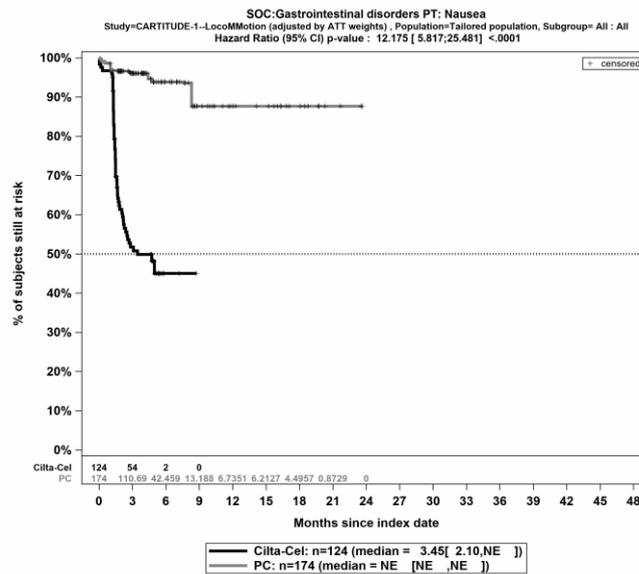
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-315: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT *Abdominalschmerz* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



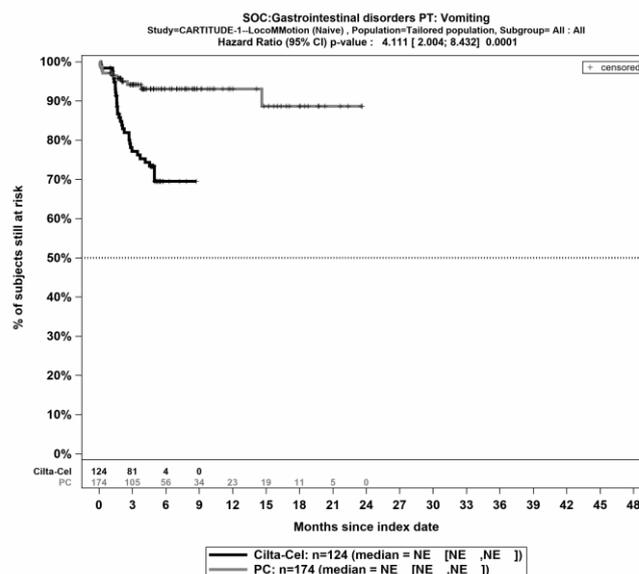
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-316: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT *Obstipation* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

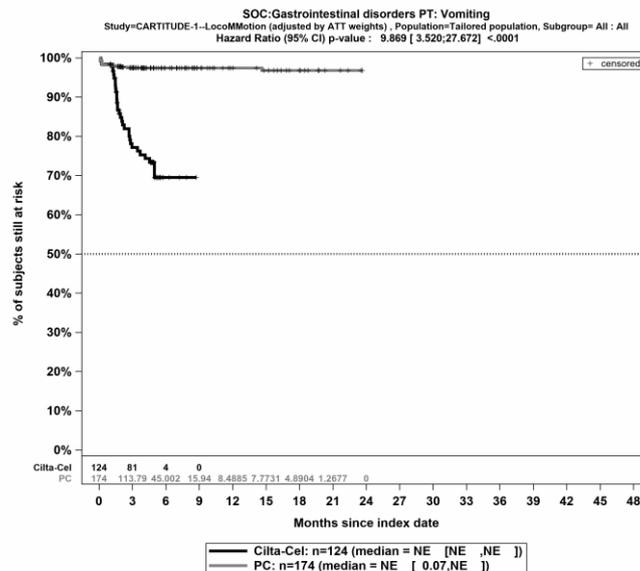
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT Übelkeit für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

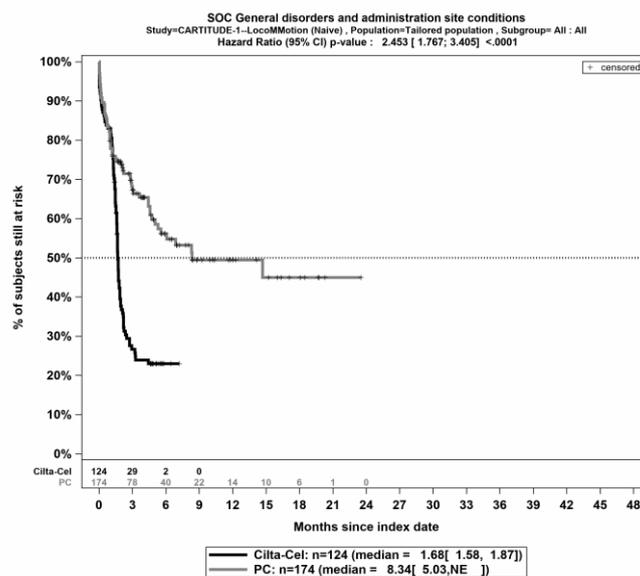
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT Erbrechen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

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



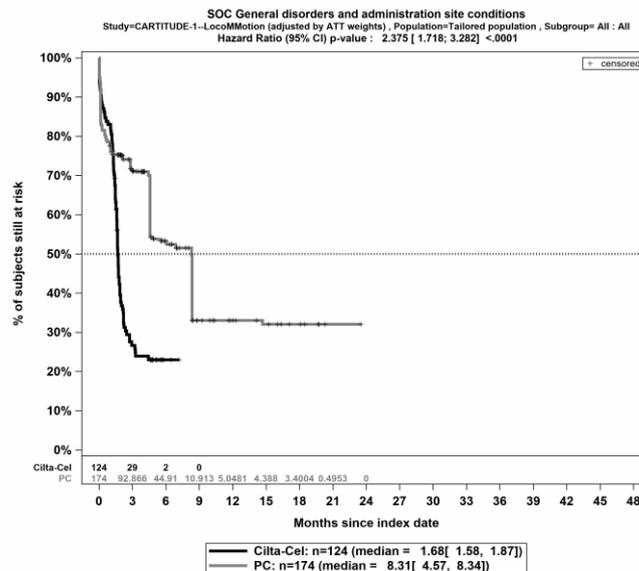
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-323: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT Erbrechen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



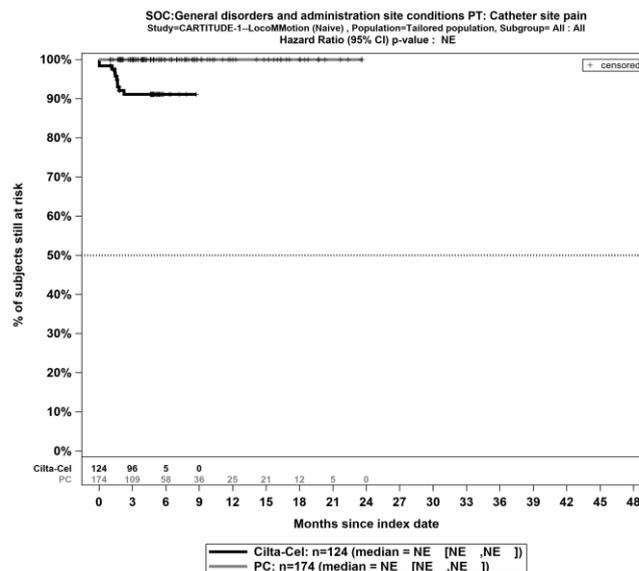
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-324: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



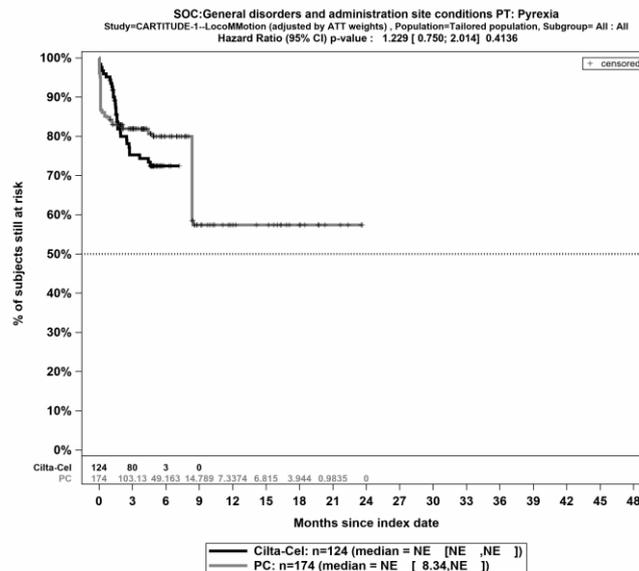
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-325: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



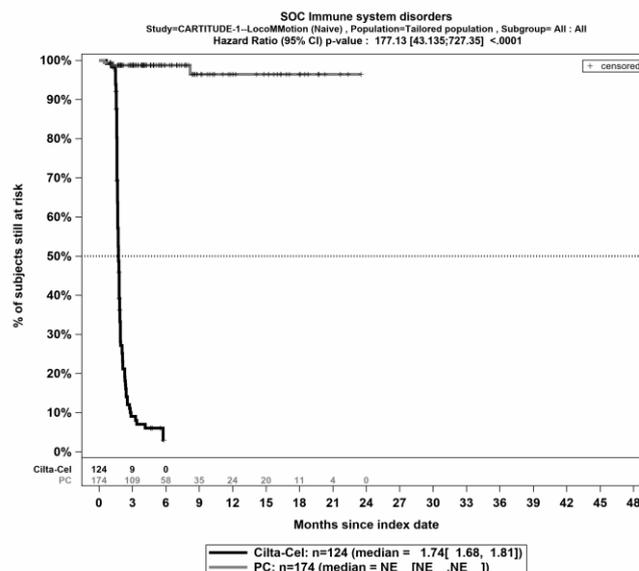
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-326: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* – PT *Schmerzen an der Katheterstelle* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



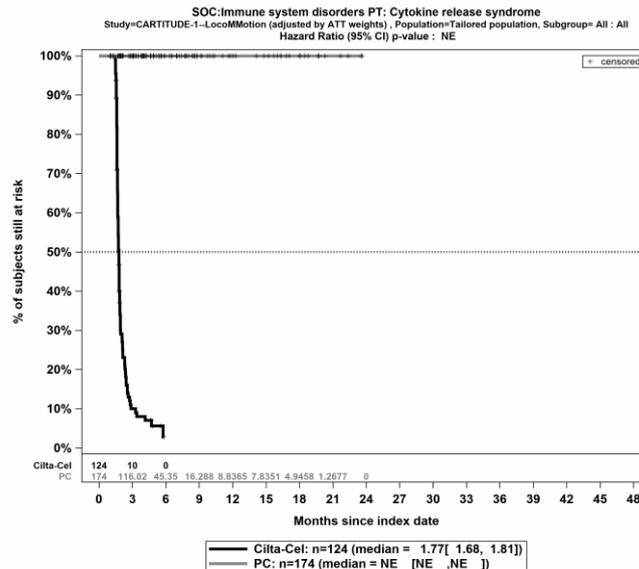
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-335: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* - PT *Fieber* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



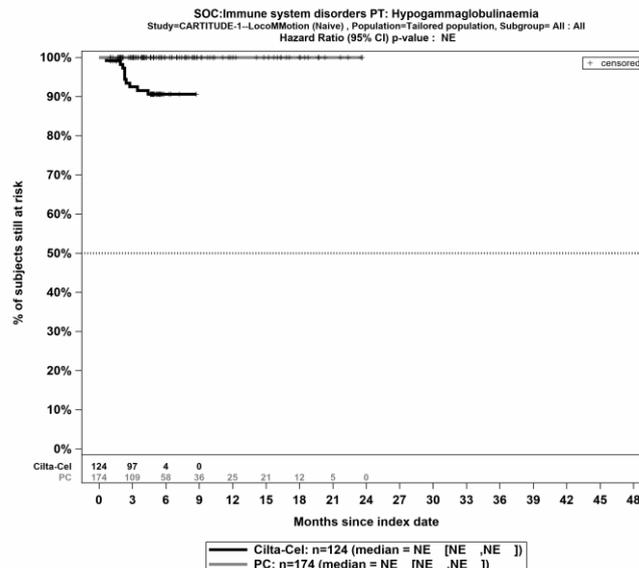
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-336: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



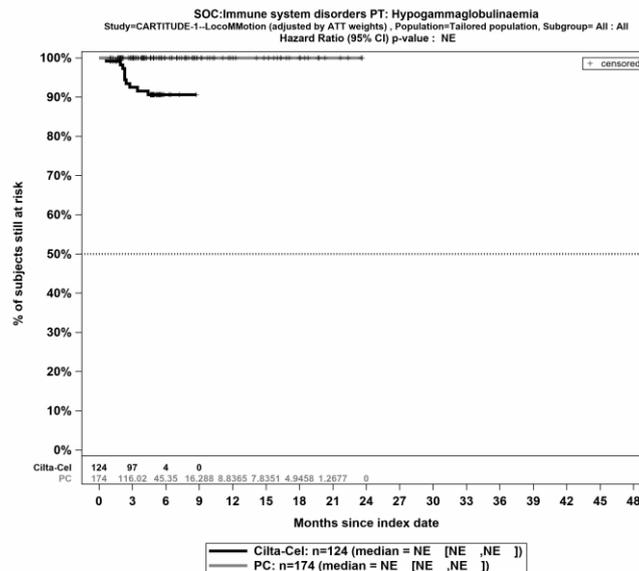
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-339: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



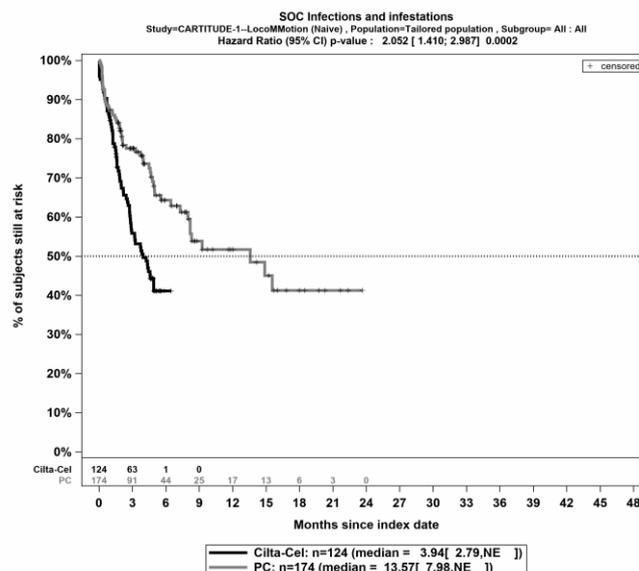
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-340: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



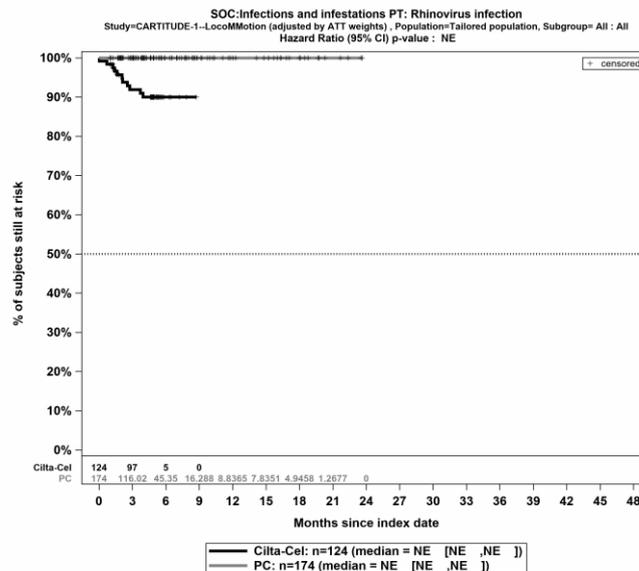
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-341: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



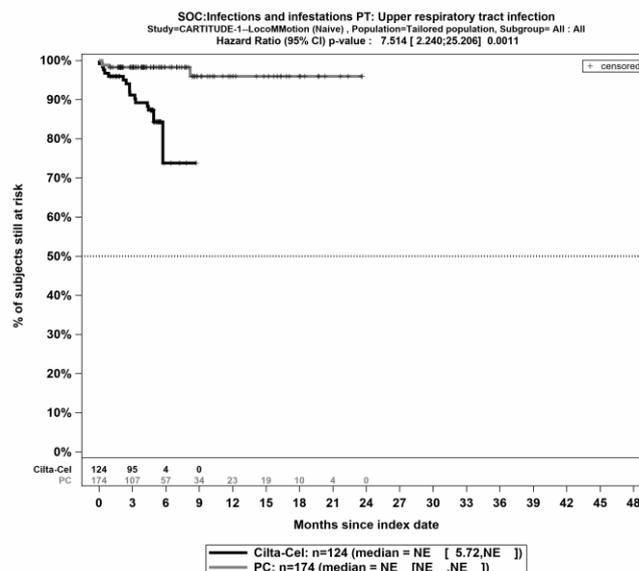
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-342: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



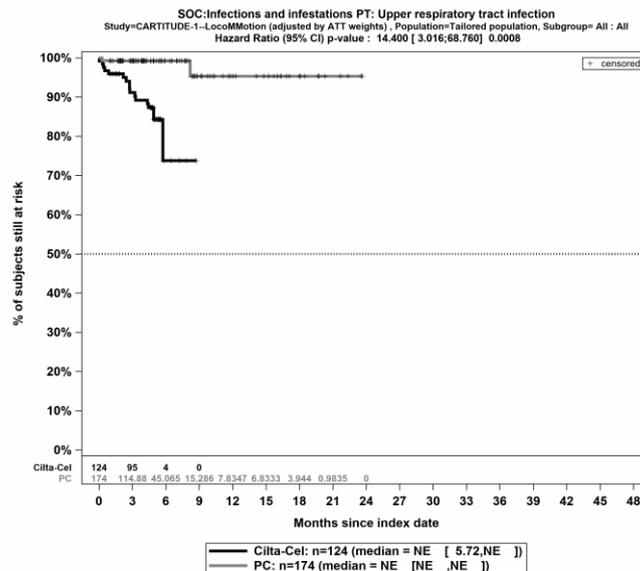
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-347: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Rhinovirusinfektion für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



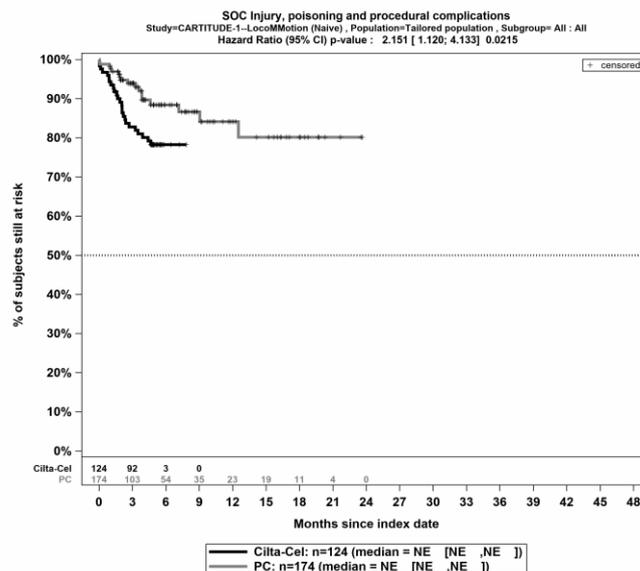
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-348: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Infektion der oberen Atemwege für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



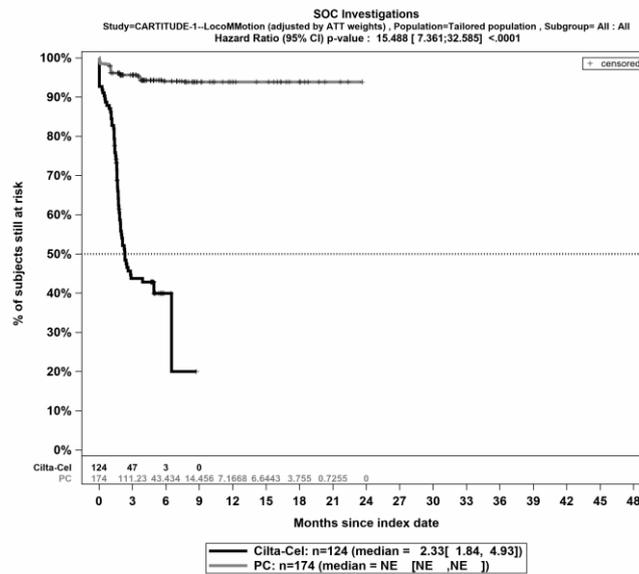
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-349: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Infektion der oberen Atemwege für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



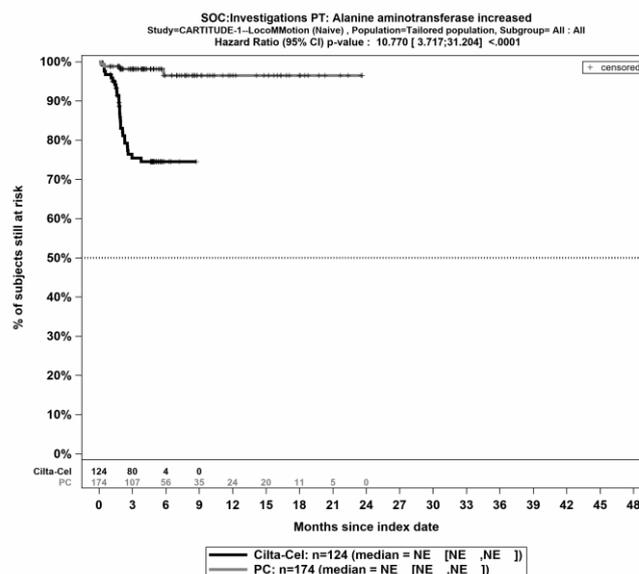
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-350: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



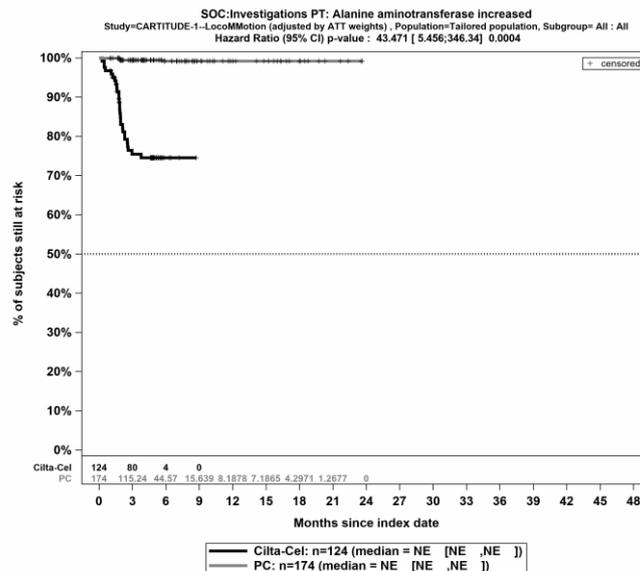
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-353: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



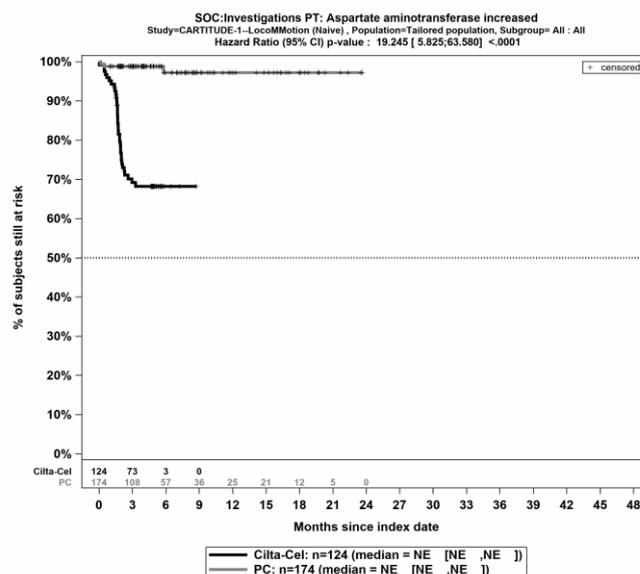
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-354: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT Alaninaminotransferase *erhöht* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



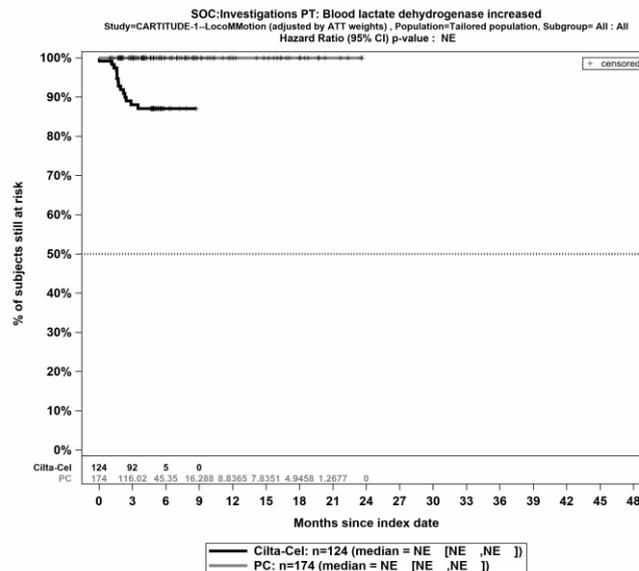
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-355: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT Alaninaminotransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



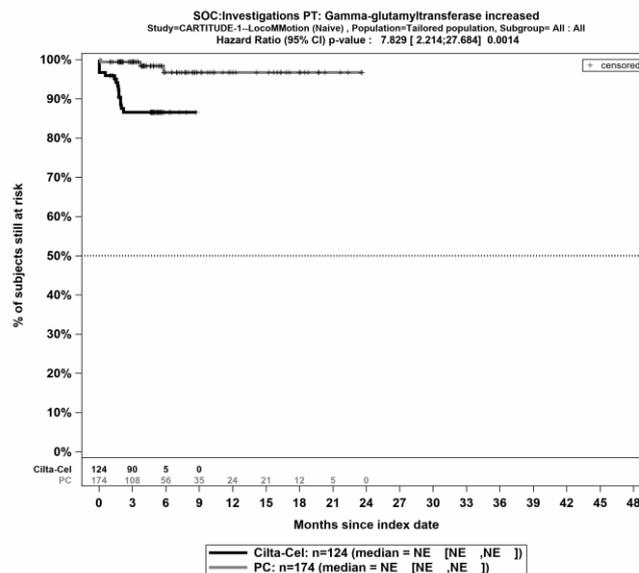
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-356: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT Aspartataminotransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



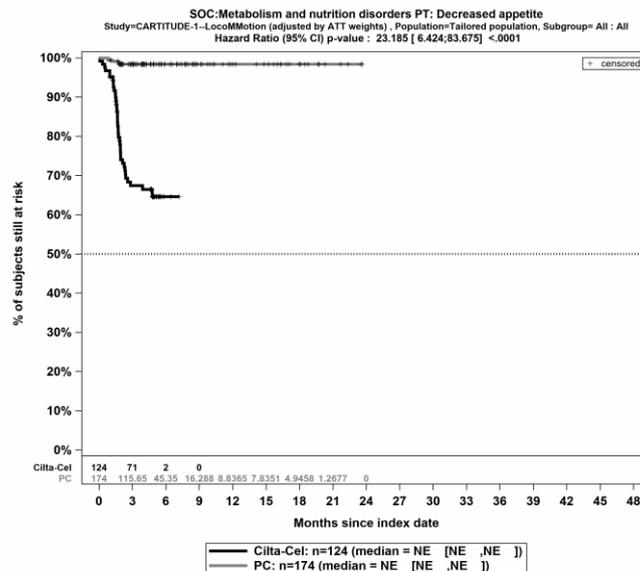
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-361: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



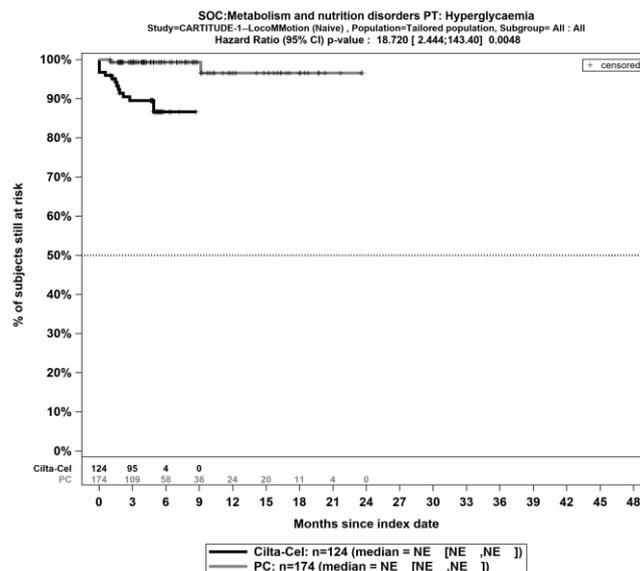
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-362: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

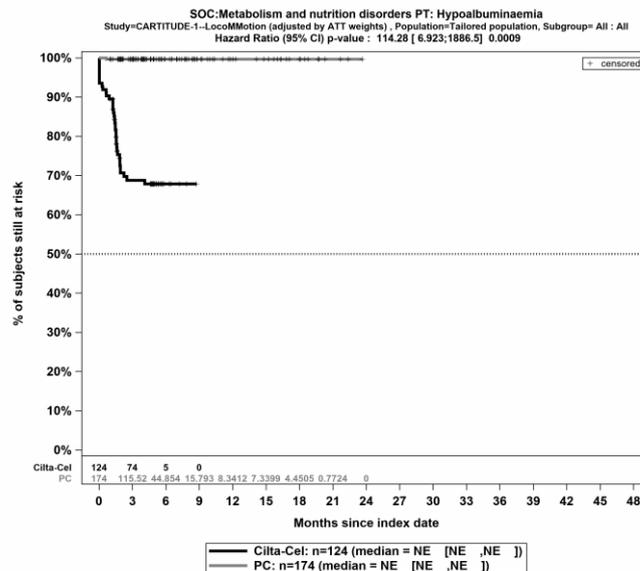
Abbildung 4-369: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Appetit vermindert* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

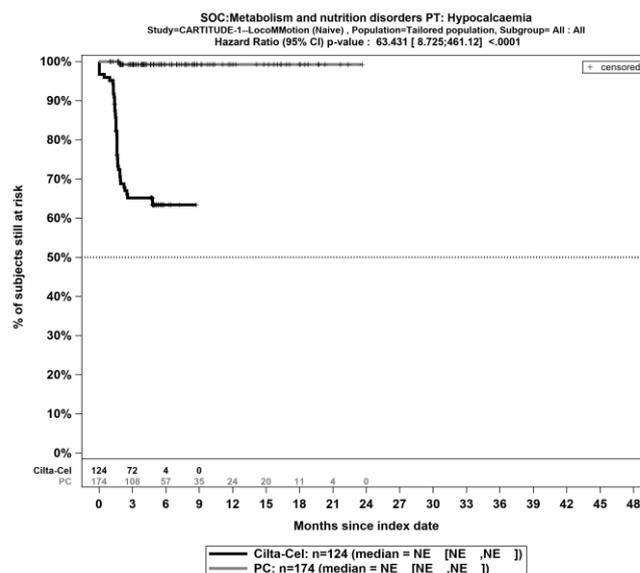
Abbildung 4-370: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hyperglykämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

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



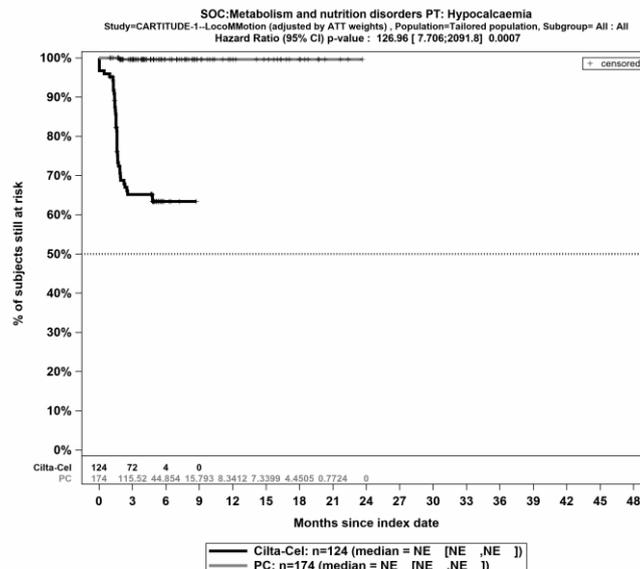
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-373: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypalbuminämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



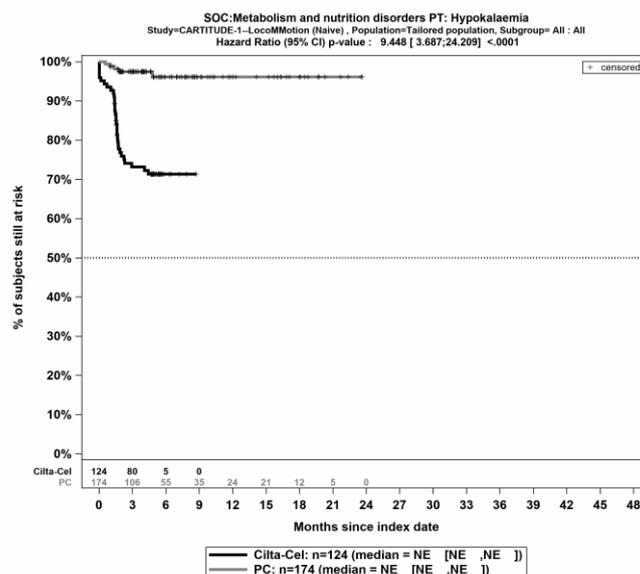
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-374: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypokalzämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



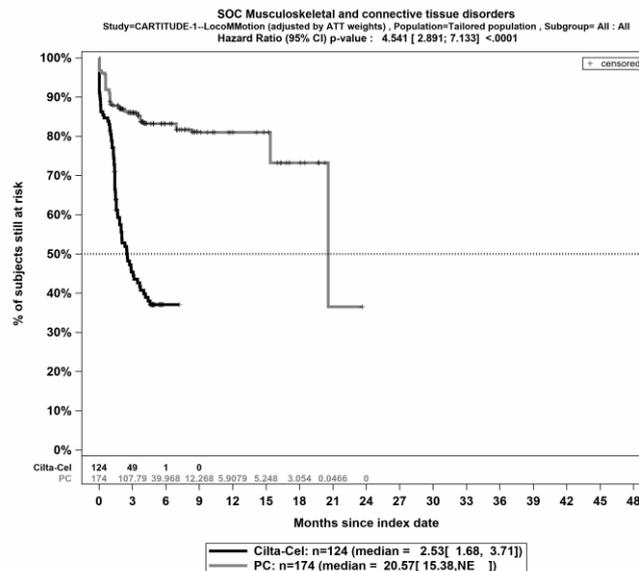
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-375: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypokalzämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



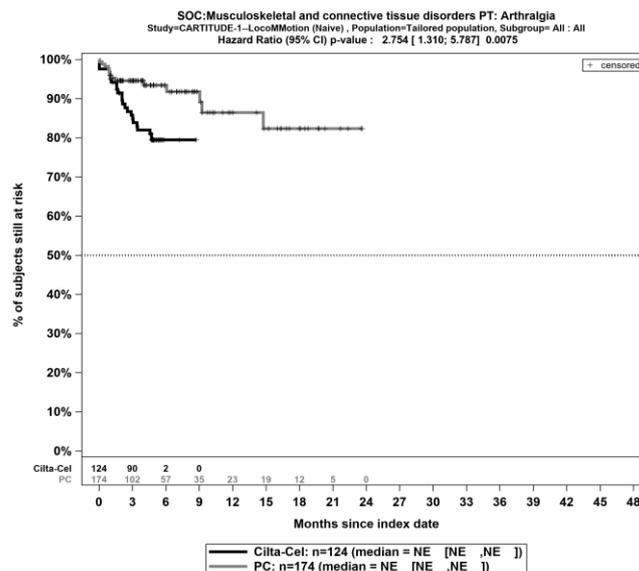
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-376: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypokaliämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

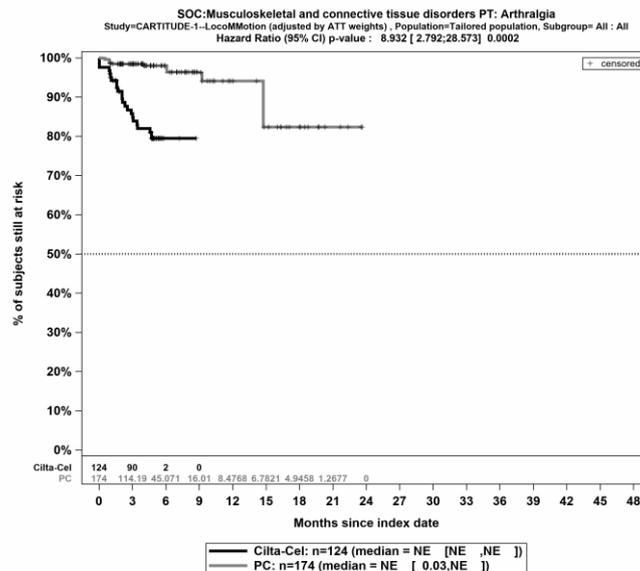
Abbildung 4-385: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

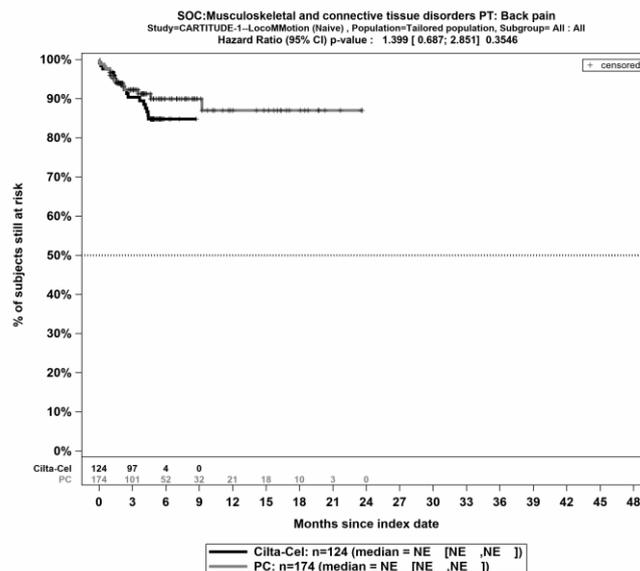
Abbildung 4-386: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* - PT *Arthralgie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

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



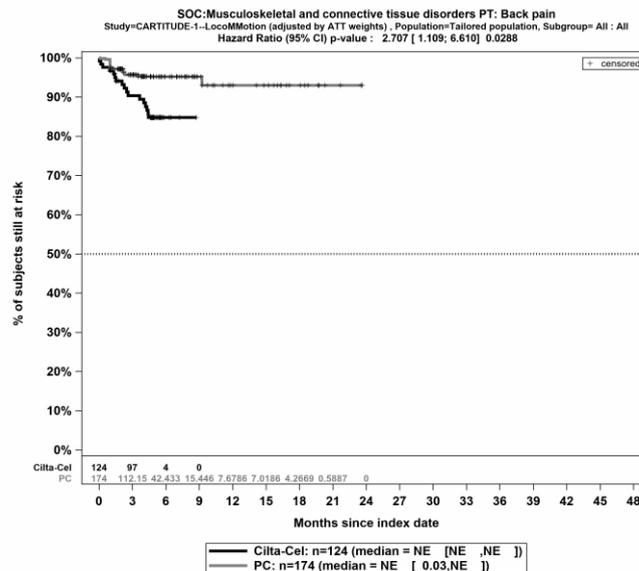
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-387: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* - PT *Arthralgie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



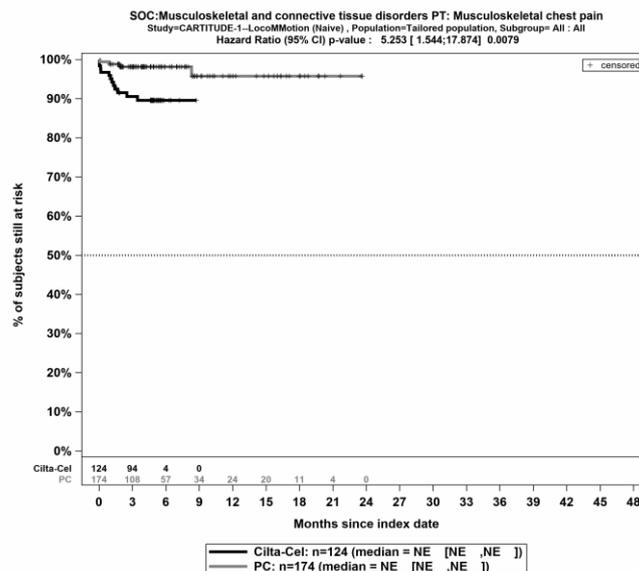
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-388: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* - PT *Rückenschmerzen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



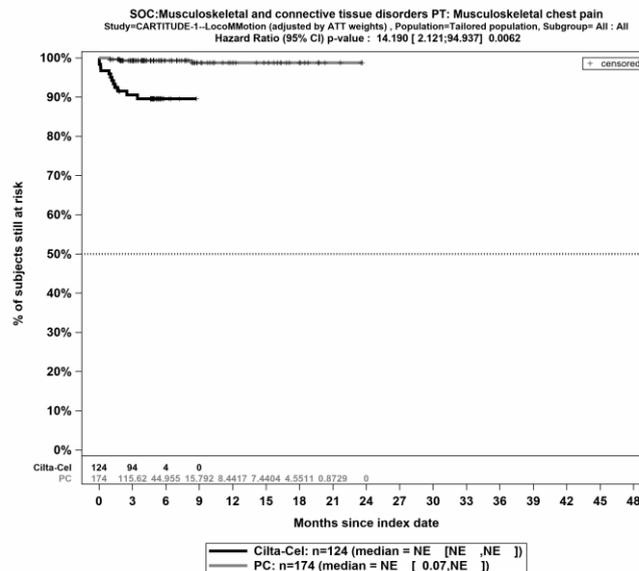
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-389: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - PT Rückenschmerzen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



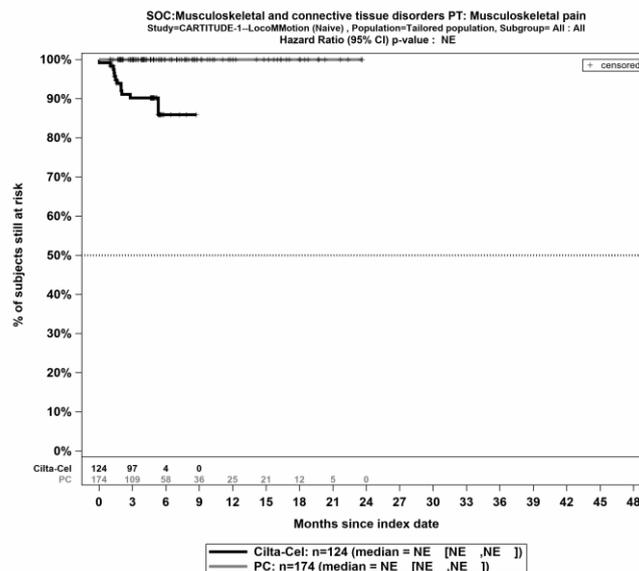
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-390: Kaplan-Meier Kurven für Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



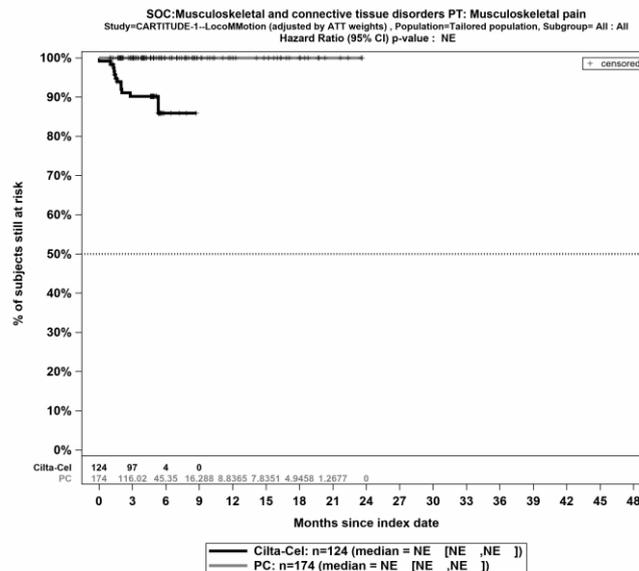
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-391: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* - PT *Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



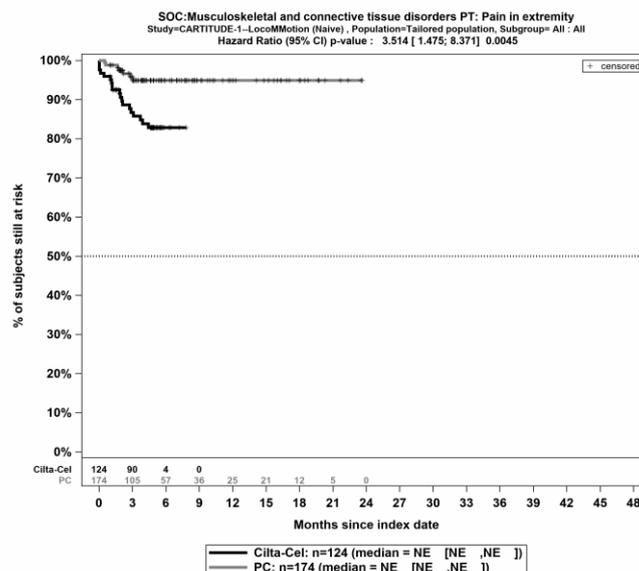
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-392: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* - PT *Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



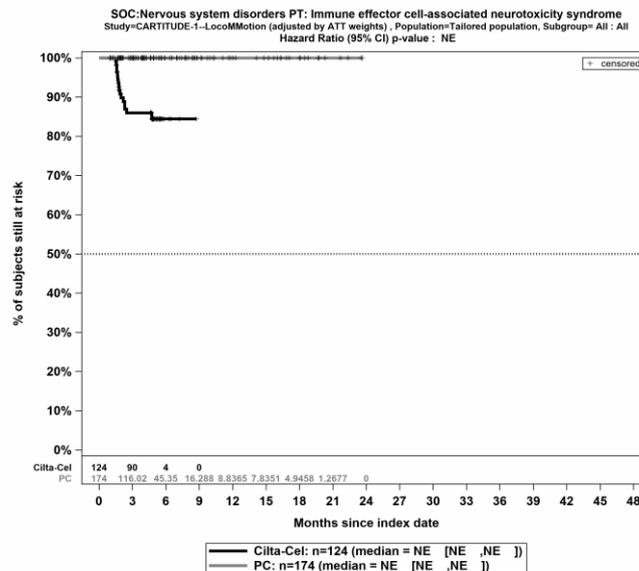
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-393: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



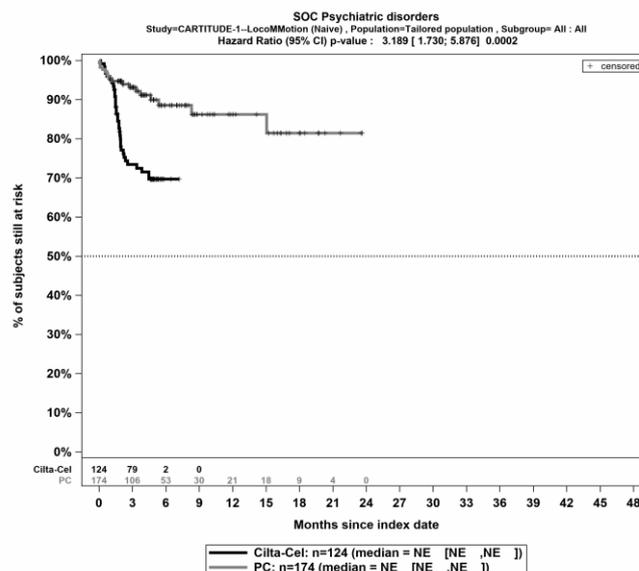
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-394: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - PT Schmerz in einer Extremität für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



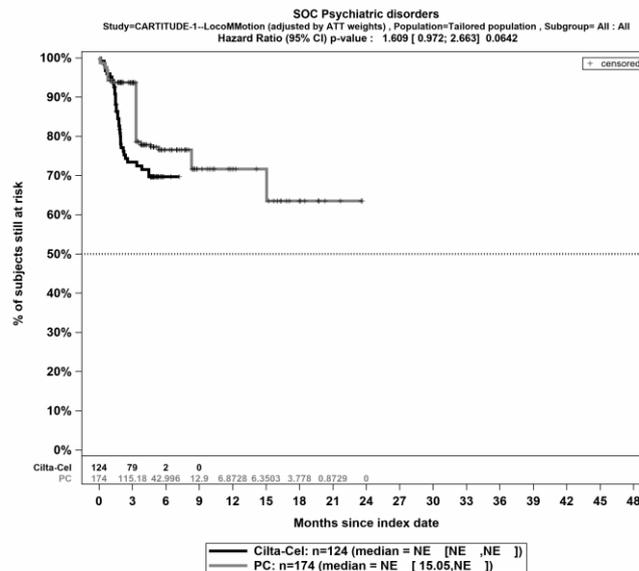
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-403: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



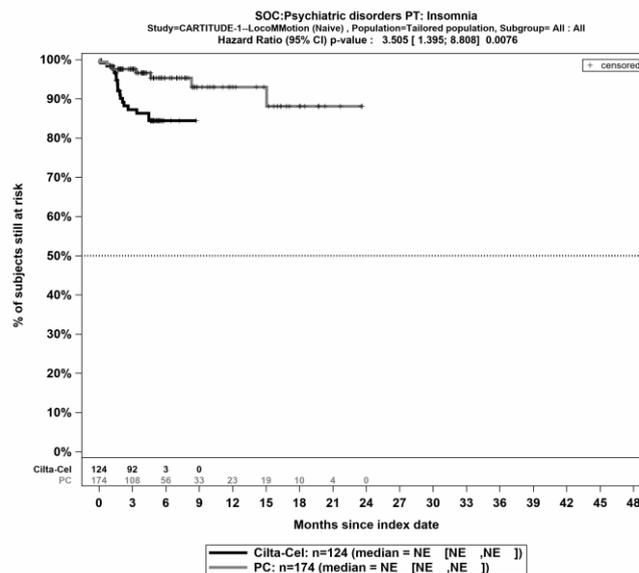
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-404: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



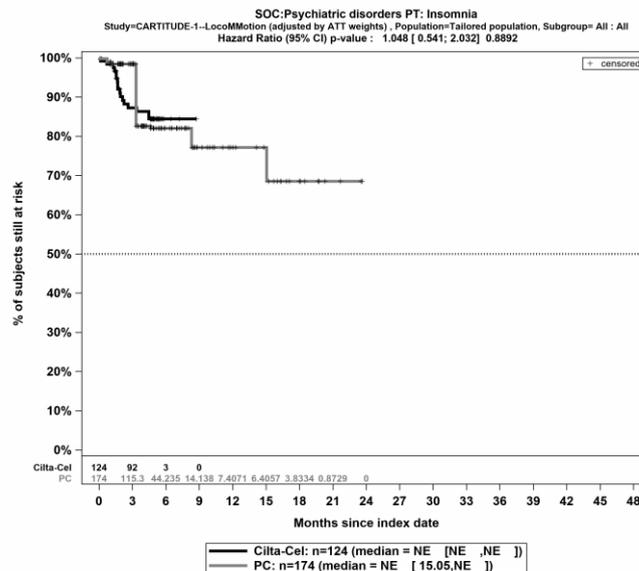
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-405: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



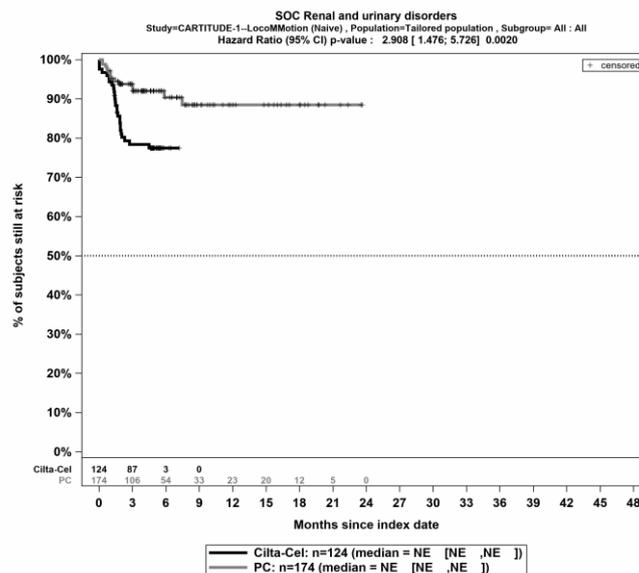
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-406: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen - PT Schlaflosigkeit für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



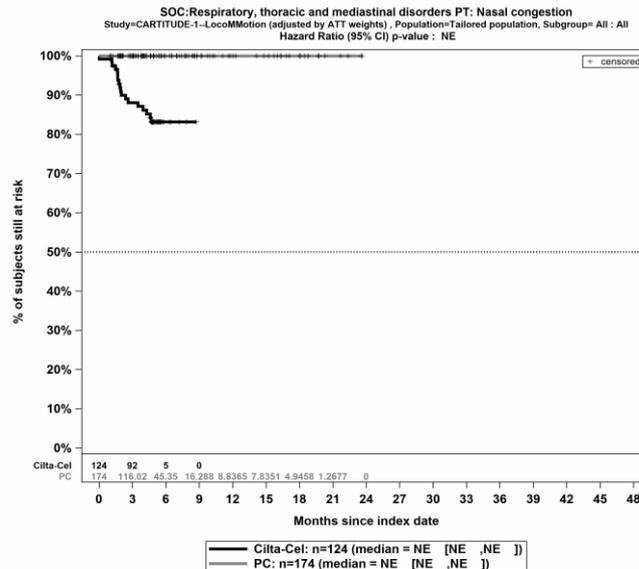
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-407: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen - PT Schlaflosigkeit* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



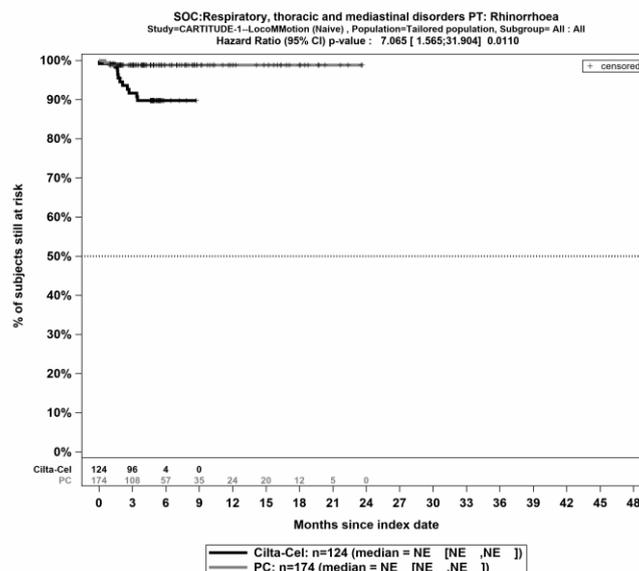
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-408: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



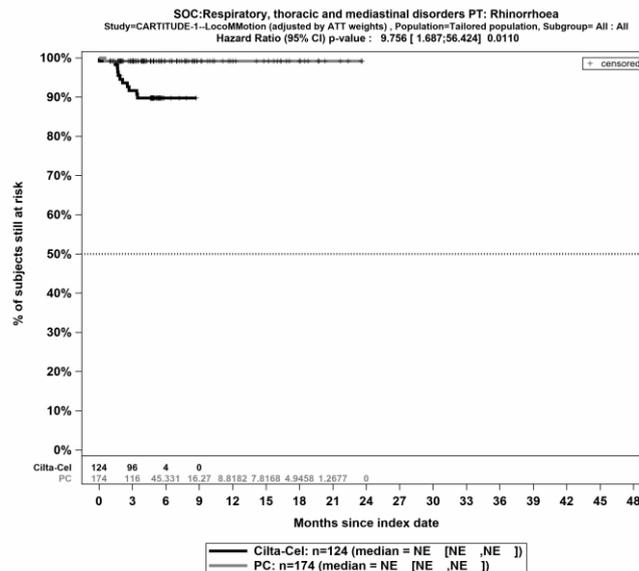
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-415: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT Nasenverstopfung für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



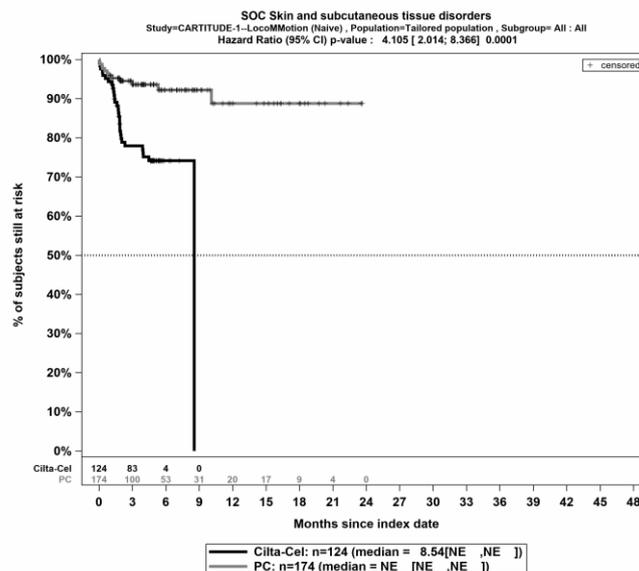
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-416: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT Rhinorrhö für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



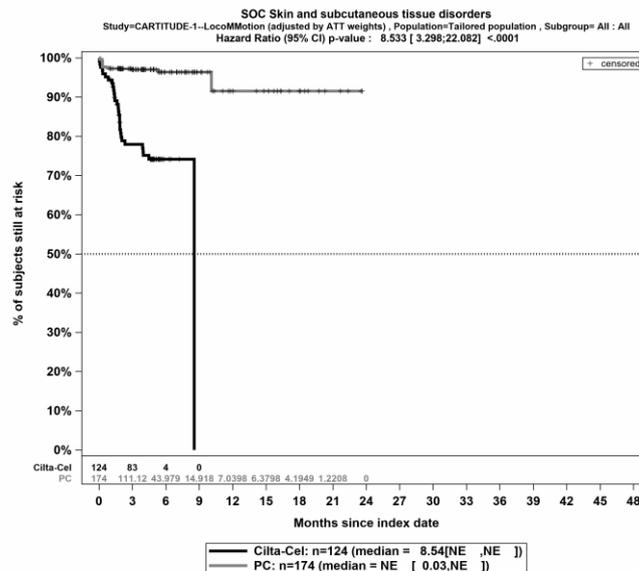
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-417: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* - PT *Rhinorrhö* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



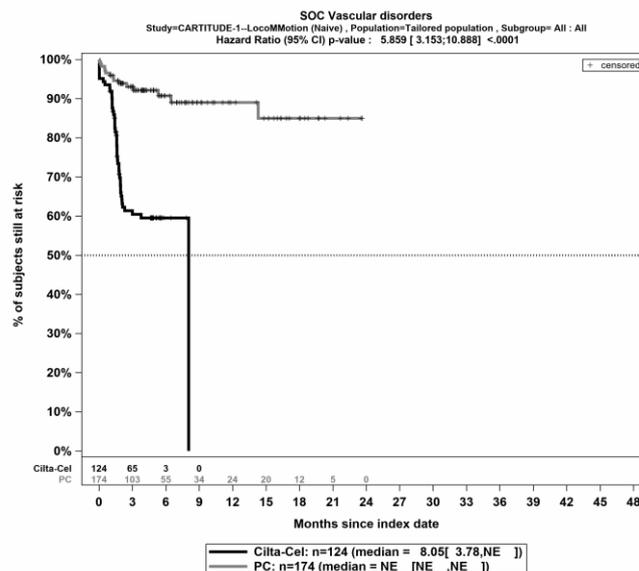
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-418: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



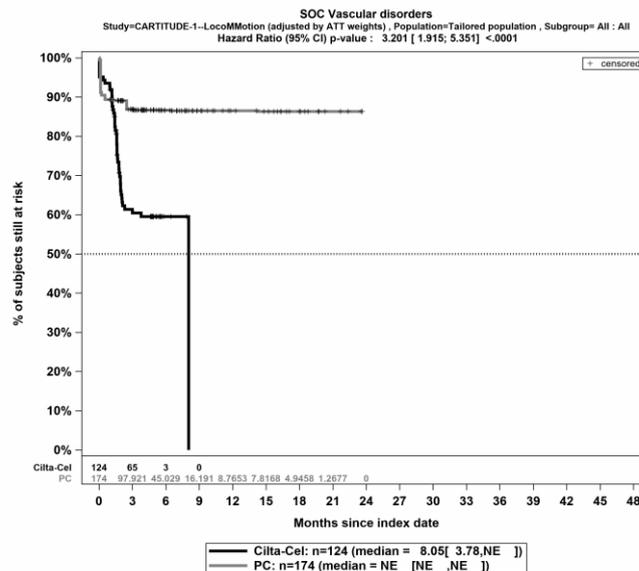
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-419: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



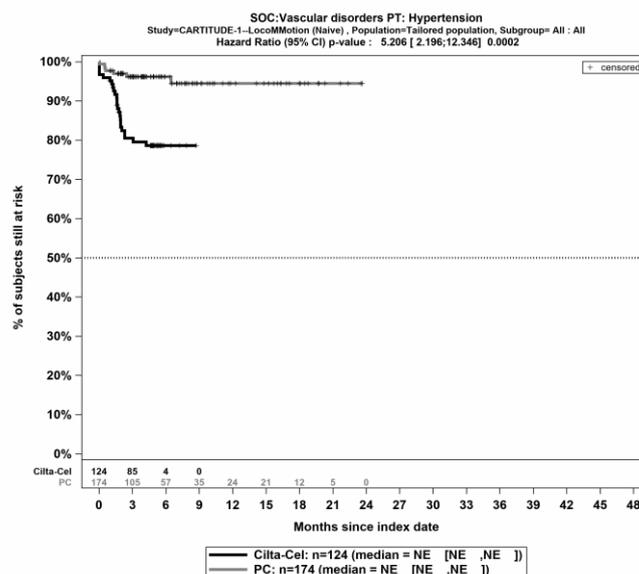
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-420: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßerkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



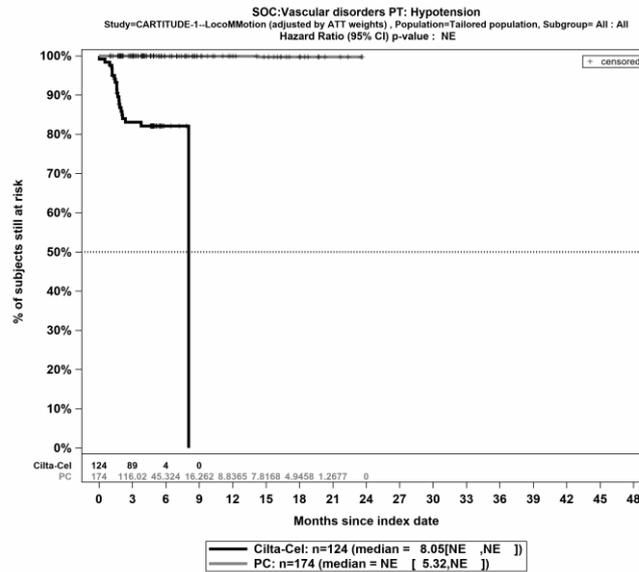
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-421: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-422: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßkrankungen* - PT *Hypertonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-425: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse*
 Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC *Gefäßkrankungen* - PT *Hypotonie* für die
 ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Deskriptive Darstellung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach Tag 100

In der Studie CARTITUDE-1 zeigen sich bei insgesamt 27 Patienten unerwünschte Ereignisse, die nach Tag 100 nach der Infusion mit Ciltacel auftreten.

Tabelle 4-103: Deskriptive Darstellung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach Tag 100 - Jegliche unerwünschten Ereignisse

SOC	PT	Anzahl der Patienten mit Ereignis (% aller infundierten Patienten)
Gesamt		27 (26,0%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		16 (15,4%)
	Neutropenie	6 (5,8%)
	Thrombozytopenie	6 (5,8%)
	Anämie	5 (4,8%)
	Lymphopenie	4 (3,8%)
	Leukopenie	1 (1,0%)
Herzerkrankungen		1 (1,0%)
	Vorhofflimmern	1 (1,0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		6 (5,8%)
	Ermüdung	3 (2,9%)
	Gangstörung	2 (1,9%)
	Asthenie	1 (1,0%)
	Fieber	1 (1,0%)
Erkrankungen des Immunsystems		4 (3,8%)
	Hypogammaglobulinämie	4 (3,8%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		7 (6,7%)
	Virämie durch Zytomegalie-Virus	2 (1,9%)
	Pneumonie	2 (1,9%)
	Atypische Pneumonie	1 (1,0%)
	Gastroenteritis durch Cryptosporidien	1 (1,0%)
	Gastroenteritis durch Salmonellen	1 (1,0%)
	Disseminierte Herpes zoster-Infektion	1 (1,0%)
	Grippe	1 (1,0%)
	Lungenabszess	1 (1,0%)
	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	1 (1,0%)
	Septischer Schock	1 (1,9%)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Muskelrigidität		1 (1,0%)
Muskuläre Schwäche		1 (1,0%)

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

	Haltung anomal	1 (1,0%)
Erkrankungen des Nervensystems		7 (6,7%)
	Mikrographie	2 (1,9%)
	Parkinsonismus	2 (1,9%)
	Periphere motorische Neuropathie	2 (1,9%)
	Verminderter Gesichtsausdruck	2 (1,9%)
	Tremor	2 (1,9%)
	Bradykinesie	1 (1,0%)
	Kognitive Störung	1 (1,0%)
	Geschmacksstörung	1 (1,0%)
	Dysgraphie	1 (1,0%)
	Motorische Funktionsstörung	1 (1,0%)
	Periphere Neuropathie	1 (1,0%)
	Neurotoxizität	1 (1,0%)
	Peronäuslähmung	1 (1,0%)
Psychiatrische Erkrankungen		1 (1,0%)
	Verwirrtheitszustand	1 (1,0%)
	Gemütszustand verändert	1 (1,0%)
	Persönlichkeitsveränderung	1 (1,0%)
	Stereotypie	1 (1,0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		3 (2,9%)
	Akute respiratorische Insuffizienz	1 (1,0%)
	Husten	1 (1,0%)
	Epistaxis	1 (1,0%)
	Lungenembolie	1 (1,0%)
	Respiratorische Insuffizienz	1 (1,0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		1 (1,0%)
	Nagelerkrankung	1 (1,0%)
Gefäßerkrankungen		1 (1,0%)
	Tiefe Beinvenenthrombose	1 (1,0%)
Abkürzungen: PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)		

4.3.2.2.3.4.2.2 Schwere unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung SOC und PT

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	116/124 (93,5%)	1,31 [1,22; 1,41]	67/174 (38,5%)	15,70 [7,29; NA]	23,16 [10,63; 50,45] p<0,0001	2,43 [2,00; 2,95] p<0,0001	55,00% [46,60%; 63,50%] p<0,0001	5,25 [3,75; 7,35] p<0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	116/124 (93,5%)	1,31 [1,22; 1,41]	58/174 (33,3%)	8,31 [8,31; 8,31]	28,78 [13,16; 62,95] p<0,0001	2,79 [2,25; 3,46] p<0,0001	60,00% [52,00%; 68,00%] p<0,0001	9,82 [6,61; 14,61] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	116/124 (93,5%)	1,31 [1,22; 1,41]	67/174 (38,5%)	15,70 [7,29; NA]	40,34 [13,97; 116,46] p<0,0001	2,17 [0,73; 6,50] p=0,1604	NA% [NA%; NA%] NA ^g	6,00 [3,90; 9,23] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Anämie	87/124 (70,2%)	1,77 [1,64; 1,97]	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	18,11 [9,89; 33,13] p<0,0001	6,10 [3,98; 9,37] p<0,0001	58,70% [49,30%; 68,00%] p<0,0001	8,86 [5,37; 14,62] p<0,0001
ATT ^d	Anämie	87/124 (70,2%)	1,77 [1,64; 1,97]	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	43,46 [20,01; 94,39] p<0,0001	13,67 [7,14; 26,16] p<0,0001	65,00% [56,00%; 74,00%] p<0,0001	20,16 [10,04; 40,45] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Multivariable Regression ^c	Anämie	87/124 (70,2%)	1,77 [1,64; 1,97]	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	42,10 [15,49; 114,46] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	11,18 [5,94; 21,05] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Febrile Neutropenie	18/124 (14,5%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	14,60 [3,32; 64,20] p<0,0001	12,63 [2,98; 53,44] p=0,0006	13,40% [7,00%; 19,80%] p<0,0001	18,46 [3,47; 98,15] p=0,0006
ATT ^d	Febrile Neutropenie	18/124 (14,5%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	14,11 [3,28; 60,69] p=0,0004	12,21 [2,95; 50,51] p=0,0006	13,00% [7,00%; 20,00%] p<0,0001	17,31 [3,53; 84,84] p=0,0004
Multivariable Regression ^c	Febrile Neutropenie	18/124 (14,5%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	20,40 [2,80; 148,83] p=0,0029	NA [NA; NA] NA ^g	10,00% [-10,00%; 30,00%] p=0,3215	16,98 [2,46; 117,14] p=0,0041
Naive Analyse ^c	Leukopenie	67/124 (54,0%)	1,91 [1,58; 3,09]	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	21,55 [10,10; 46,00] p<0,0001	10,45 [5,42; 20,14] p<0,0001	48,90% [39,50%; 58,20%] p<0,0001	16,83 [7,92; 35,76] p<0,0001
ATT ^d	Leukopenie	67/124 (54,0%)	1,91 [1,58; 3,09]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	41,33 [15,63; 109,28] p<0,0001	19,54 [7,98; 47,85] p<0,0001	51,00% [42,00%; 60,00%] p<0,0001	27,00 [10,55; 69,08] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Multivariable Regression ^c	Leukopenie	67/124 (54,0%)	1,91 [1,58; 3,09]	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	24,28 [9,06; 65,08] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	18,59 [7,50; 46,12] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Lymphopenie	63/124 (50,8%)	2,04 [1,45; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	15,30 [7,56; 30,97] p<0,0001	8,04 [4,42; 14,61] p<0,0001	44,50% [35,00%; 54,00%] p<0,0001	11,42 [5,85; 22,28] p<0,0001
ATT ^d	Lymphopenie	63/124 (50,8%)	2,04 [1,45; NA]	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	23,07 [10,22; 52,06] p<0,0001	11,86 [5,75; 24,44] p<0,0001	47,00% [37,00%; 56,00%] p<0,0001	16,68 [7,58; 36,71] p<0,0001
Multivariable Regression ^c	Lymphopenie	63/124 (50,8%)	2,04 [1,45; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	14,87 [6,03; 36,63] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	11,55 [5,10; 26,18] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Neutropenie	108/124 (87,1%)	1,58 [1,51; 1,61]	27/174 (15,5%)	NA [16,99; NA]	36,75 [18,87; 71,56] p<0,0001	5,61 [3,94; 7,99] p<0,0001	71,60% [63,60%; 79,60%] p<0,0001	15,60 [9,69; 25,13] p<0,0001
ATT ^d	Neutropenie	108/124 (87,1%)	1,58 [1,51; 1,61]	18/174 (10,3%)	NA [NA; NA]	57,41 [28,11; 117,27] p<0,0001	8,28 [5,34; 12,84] p<0,0001	77,00% [69,00%; 84,00%] p<0,0001	22,23 [13,17; 37,51] p<0,0001
Multivariable Regression ^c	Neutropenie	108/124 (87,1%)	1,58 [1,51; 1,61]	27/174 (15,5%)	NA [16,99; NA]	52,70 [20,53; 135,27] p<0,0001	3,28 [0,88; 12,16] p=0,0750	67,00% [52,00%; 82,00%] p<0,0001	18,36 [10,04; 33,58] p<0,0001

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Thrombozytopenie	74/124 (59,7%)	2,23 [1,91; 2,83]	30/174 (17,2%)	NA [NA; NA]	7,10 [4,17; 12,10] p<0,0001	3,46 [2,42; 4,94] p<0,0001	42,40% [32,10%; 52,70%] p<0,0001	4,38 [2,84; 6,78] p<0,0001
ATT ^d	Thrombozytopenie	74/124 (59,7%)	2,23 [1,91; 2,83]	33/174 (19,0%)	8,31 [8,31; NA]	6,41 [3,80; 10,82] p<0,0001	3,18 [2,26; 4,48] p<0,0001	41,00% [30,00%; 51,00%] p<0,0001	7,37 [4,36; 12,46] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Thrombozytopenie	74/124 (59,7%)	2,23 [1,91; 2,83]	30/174 (17,2%)	NA [NA; NA]	9,32 [4,41; 19,69] p<0,0001	3,76 [0,84; 16,91] p=0,0821	37,00% [22,00%; 52,00%] p<0,0001	5,00 [2,82; 8,87] p<0,0001
Herzerkrankungen									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	8/124 (6,5%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,40; 2,62] p=0,9640	1,02 [0,42; 2,46] p=0,9639	0,10% [-5,50%; 5,80%] p=0,9640	1,17 [0,45; 3,06] p=0,7436
ATT ^d	Gesamte SOC	8/124 (6,5%)	NA [NA; NA]	24/174 (13,8%)	NA [6,44; NA]	0,44 [0,19; 1,01] p=0,0524	0,47 [0,22; 1,02] p=0,0559	-7,00% [-14,00%; -1,00%] p=0,0351	1,11 [0,45; 2,71] p=0,8247
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	8/124 (6,5%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,36; 5,45] p=0,6331	NA [NA; NA] NA ^g	0,00% [-18,00%; 18,00%] p=0,9854	1,94 [0,49; 7,59] p=0,3420

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,65 [0,86; 8,10] p=0,0784	2,53 [0,87; 7,35] p=0,0893	4,40% [-0,80%; 9,60%] p=0,0983	2,21 [0,74; 6,61] p=0,1551
ATT ^d	Gesamte SOC	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [0,23; NA]	2,63 [0,86; 8,04] p=0,0895	2,51 [0,86; 7,30] p=0,0905	4,00% [-1,00%; 10,00%] p=0,0996	2,17 [0,73; 6,49] p=0,1644
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	4,36 [0,75; 25,20] p=0,1004	NA [NA; NA] NA ^g	4,00% [-17,00%; 24,00%] p=0,7266	3,36 [0,63; 18,02] p=0,1566
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,52; 2,79] p=0,6622	1,19 [0,55; 2,56] p=0,6617	1,40% [-4,90%; 7,70%] p=0,6657	1,17 [0,52; 2,64] p=0,7041
ATT ^d	Gesamte SOC	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,72; 4,46] p=0,2114	1,72 [0,73; 4,03] p=0,2115	4,00% [-2,00%; 10,00%] p=0,2239	1,71 [0,70; 4,17] p=0,2387

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Multivariable Regression ^c	Gesamte SOC	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,48; 4,81] p=0,4797	NA [NA; NA] NA ^g	2,00% [-16,00%; 20,00%] p=0,8228	1,39 [0,47; 4,13] p=0,5552
Naive Analyse ^c	Ermüdung	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	13,54 [1,69; 108,31] p=0,0016	12,63 [1,62; 98,41] p=0,0155	6,70% [2,00%; 11,40%] p=0,0053	11,73 [1,49; 92,75] p=0,0196
ATT ^d	Ermüdung	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	37,29 [1,35; 1032,00] p=0,0327	34,66 [1,27; 943,51] p=0,0354	7,00% [2,00%; 12,00%] p=0,0028	31,66 [1,15; 870,44] p=0,0410
Multivariable Regression ^c	Ermüdung	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	26,80 [1,69; 426,04] p=0,0198	NA [NA; NA] NA ^g	6,00% [-16,00%; 28,00%] p=0,6095	21,79 [1,46; 325,50] p=0,0255
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	30/124 (24,2%)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,01; 3,26] p=0,0443	1,62 [1,01; 2,60] p=0,0454	9,30% [0,00%; 18,50%] p=0,0491	1,87 [1,06; 3,30] p=0,0309
ATT ^d	Gesamte SOC	30/124 (24,2%)	NA [NA; NA]	32/174 (18,4%)	8,18 [6,44; NA]	1,44 [0,82; 2,53] p=0,2059	1,33 [0,85; 2,08] p=0,2046	6,00% [-3,00%; 15,00%] p=0,2114	2,76 [1,46; 5,21] p=0,0018

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Multivariable Regression ^c	Gesamte SOC	30/124 (24,2%)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,80; 4,13] p=0,1535	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	1,71 [0,81; 3,62] p=0,1610
Naive Analyse ^c	Pneumonie	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	3,00 [1,09; 8,23] p=0,0263	2,81 [1,08; 7,28] p=0,0337	6,20% [0,40%; 12,10%] p=0,0375	2,69 [0,94; 7,65] p=0,0645
ATT ^d	Pneumonie	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [0,07; NA]	13,38 [2,26; 79,01] p=0,0042	12,18 [2,13; 69,73] p=0,0050	9,00% [4,00%; 14,00%] p=0,0012	11,59 [1,64; 82,24] p=0,0142
Multivariable Regression ^c	Pneumonie	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	4,52 [1,06; 19,28] p=0,0417	NA [NA; NA] NA ^g	5,00% [-15,00%; 26,00%] p=0,5999	3,46 [0,83; 14,34] p=0,0878
Naive Analyse ^c	Sepsis	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,76; 6,32] p=0,1388	2,10 [0,77; 5,76] p=0,1475	3,80% [-1,50%; 9,10%] p=0,1597	2,68 [0,83; 8,67] p=0,0988
ATT ^d	Sepsis	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,90 [0,92; 9,16] p=0,0696	2,76 [0,92; 8,31] p=0,0707	5,00% [-1,00%; 10,00%] p=0,0779	3,26 [0,92; 11,55] p=0,0672

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
Multivariable Regression ^c	Sepsis	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,51; 9,68] p=0,2902	NA [NA; NA] NA ^g	3,00% [-17,00%; 22,00%] p=0,8082	2,64 [0,60; 11,68] p=0,2006
Untersuchungen									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	22/124 (17,7%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	6,04 [2,37; 15,39] p<0,0001	5,14 [2,15; 12,32] p=0,0002	14,30% [7,00%; 21,50%] p=0,0001	5,47 [2,17; 13,76] p=0,0003
ATT ^d	Gesamte SOC	22/124 (17,7%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	20,58 [4,42; 95,74] p=0,0001	17,11 [3,82; 76,67] p=0,0002	17,00% [10,00%; 24,00%] p<0,0001	16,45 [3,59; 75,44] p=0,0003
Multivariable Regression ^c	Gesamte SOC	22/124 (17,7%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	6,16 [1,78; 21,31] p=0,0041	NA [NA; NA] NA ^g	10,00% [-10,00%; 30,00%] p=0,3158	5,25 [1,59; 17,37] p=0,0065
Naive Analyse ^c	Aspartatamino transferase erhöht	10/124 (8,1%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	15,18 [1,92; 120,16] p=0,0007	14,03 [1,82; 108,21] p=0,0113	7,50% [2,60%; 12,40%] p=0,0029	19,09 [2,19; 166,59] p=0,0076

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Aspartatamino transferase erhöht	10/124 (8,1%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	116,48 [0,50; 27297,00] p=0,0875	107,16 [0,46; 24864,00] p=0,0926	8,00% [3,00%; 13,00%] p=0,0011	104,38 [0,44; 24646,00] p=0,0955
Multivariable Regression ^e	Aspartatamino transferase erhöht	10/124 (8,1%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	16,09 [1,08; 239,91] p=0,0439	NA [NA; NA] NA ^g	4,00% [-19,00%; 27,00%] p=0,7143	36,18 [0,74; 1760,90] p=0,0702
Naive Analyse ^e	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,14 [1,05; 25,20] p=0,0256	4,91 [1,04; 23,24] p=0,0448	4,50% [0,10%; 8,90%] p=0,0433	6,84 [1,33; 35,24] p=0,0215
ATT ^d	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	17,01 [1,23; 235,35] p=0,0345	16,11 [1,19; 218,29] p=0,0366	5,00% [1,00%; 10,00%] p=0,0125	16,87 [1,21; 234,90] p=0,0355
Multivariable Regression ^e	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,16 [0,38; 26,19] p=0,2861	NA [NA; NA] NA ^g	3,00% [-19,00%; 25,00%] p=0,7856	4,37 [0,51; 37,46] p=0,1791
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	29/124 (23,4%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	10,32 [3,87; 27,54] p<0,0001	8,14 [3,24; 20,44] p<0,0001	20,50% [12,70%; 28,40%] p<0,0001	8,09 [3,13; 20,90] p<0,0001
ATT ^d	Gesamte SOC	29/124 (23,4%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	19,50 [5,45; 69,85] p<0,0001	15,17 [4,44; 51,89] p<0,0001	22,00% [14,00%; 29,00%] p<0,0001	14,86 [4,25; 51,93] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	29/124 (23,4%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	22,75 [6,25; 82,81] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	16,25 [4,94; 53,47] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Hyponatriämie	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	10,35 [1,26; 85,23] p=0,0077	9,82 [1,22; 78,83] p=0,0315	5,10% [0,90%; 9,30%] p=0,0184	9,29 [1,14; 75,56] p=0,0371
ATT ^d	Hyponatriämie	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	6,99 [1,17; 41,90] p=0,0333	6,65 [1,15; 38,68] p=0,0348	5,00% [1,00%; 9,00%] p=0,0282	6,13 [1,04; 36,25] p=0,0454
Multivariable Regression ^e	Hyponatriämie	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	614,04 [3,33; 113267,00] p=0,0159	NA [NA; NA] NA ^g	5,00% [-15,00%; 25,00%] p=0,6291	467,55 [2,79; 78446,00] p=0,0187

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

SOC ^a Analyse- methodik	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Hypophosphat ämie	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	7,30% [2,70%; 11,80%] p=0,0018	NA [NA; NA] NA ^f
ATT ^d	Hypophosphat ämie	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	Hypophosphat ämie	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	6,00% [-18,00%; 29,00%] p=0,6365	NA [NA; NA] NA ^f
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,79; 5,18] p=0,1373	1,93 [0,80; 4,66] p=0,1437	4,30% [-1,60%; 10,20%] p=0,1552	1,97 [0,76; 5,09] p=0,1631
ATT ^d	Gesamte SOC	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [15,38; NA]	7,53 [1,75; 32,49] p=0,0068	6,95 [1,68; 28,88] p=0,0076	8,00% [2,00%; 13,00%] p=0,0048	7,98 [1,60; 39,86] p=0,0114
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	4,47 [1,18; 16,98] p=0,0279	NA [NA; NA] NA ^g	7,00% [-13,00%; 26,00%] p=0,4966	3,78 [1,06; 13,54] p=0,0409

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	6,11 [1,69; 22,13] p=0,0020	5,61 [1,62; 19,47] p=0,0066	8,00% [2,40%; 13,50%] p=0,0050	5,25 [1,47; 18,73] p=0,0107
ATT ^d	Gesamte SOC	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	7,64 [1,88; 31,14] p=0,0045	7,00 [1,79; 27,42] p=0,0052	8,00% [3,00%; 14,00%] p=0,0030	6,33 [1,58; 25,39] p=0,0092
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	7,48 [1,40; 39,95] p=0,0186	NA [NA; NA] NA ^g	7,00% [-13,00%; 26,00%] p=0,4928	5,62 [1,03; 30,62] p=0,0461
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,36; 2,65] p=0,9702	0,98 [0,38; 2,51] p=0,9702	-0,10% [-5,40%; 5,20%] p=0,9701	1,00 [0,37; 2,66] p=0,9934
ATT ^d	Gesamte SOC	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,28 [0,68; 7,66] p=0,1825	2,21 [0,69; 7,08] p=0,1831	3,00% [-2,00%; 8,00%] p=0,1970	2,09 [0,63; 6,88] p=0,2275
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,47; 8,38] p=0,3454	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	1,68 [0,43; 6,55] p=0,4524

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

SOC ^a Analyse- methodik	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Akute Nierenschädig- ung	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,73; 8,88] p=0,1317	2,46 [0,73; 8,21] p=0,1445	3,30% [-1,30%; 8,00%] p=0,1568	2,24 [0,66; 7,67] p=0,1975
ATT ^d	Akute Nierenschädig- ung	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,53 [0,99; 20,65] p=0,0507	4,33 [0,99; 19,04] p=0,0521	4,00% [0,00%; 9,00%] p=0,0529	3,96 [0,88; 17,70] p=0,0721
Multivariable Regression ^e	Akute Nierenschädig- ung	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	41,81 [0,61; 2869,00] p=0,0833	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	11,59 [0,89; 151,75] p=0,0619
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [19,75; NA]	1,44 [0,60; 3,44] p=0,4076	1,40 [0,63; 3,13] p=0,4085	2,50% [-3,60%; 8,70%] p=0,4184	1,48 [0,62; 3,56] p=0,3781
ATT ^d	Gesamte SOC	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	27/174 (15,5%)	19,75 [6,44; NA]	0,53 [0,25; 1,11] p=0,0933	0,57 [0,29; 1,11] p=0,0973	-7,00% [-14,00%; 1,00%] p=0,0757	1,16 [0,53; 2,57] p=0,7060
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	11/124 (8,9%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [19,75; NA]	1,47 [0,43; 5,04] p=0,5397	NA [NA; NA] NA ^g	2,00% [-16,00%; 20,00%] p=0,8368	1,28 [0,40; 4,11] p=0,6767
Gefäßerkrankungen									

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	13/124 (10,5%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,98 [1,58; 15,65] p=0,0027	4,56 [1,52; 13,66] p=0,0067	8,20% [2,40%; 14,00%] p=0,0060	4,19 [1,36; 12,86] p=0,0124
ATT ^d	Gesamte SOC	13/124 (10,5%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	16,95 [2,56; 112,11] p=0,0033	15,28 [2,38; 98,13] p=0,0041	10,00% [4,00%; 15,00%] p=0,0005	14,02 [2,15; 91,53] p=0,0058
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	13/124 (10,5%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	15,93 [2,89; 87,87] p=0,0015	NA [NA; NA] NA ^g	9,00% [-11,00%; 28,00%] p=0,3972	15,38 [3,21; 73,63] p=0,0006
Naive Analyse ^c	Hypertonie	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,33 [1,00; 11,06] p=0,0392	3,16 [0,99; 10,02] p=0,0511	5,00% [-0,10%; 10,00%] p=0,0557	2,86 [0,88; 9,32] p=0,0809
ATT ^d	Hypertonie	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	11,33 [1,66; 77,52] p=0,0134	10,58 [1,59; 70,35] p=0,0147	7,00% [2,00%; 11,00%] p=0,0064	9,55 [1,41; 64,70] p=0,0208
Multivariable Regression ^e	Hypertonie	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	112,22 [4,72; 2670,00] p=0,0035	NA [NA; NA] NA ^g	6,00% [-14,00%; 26,00%] p=0,5551	136,65 [5,88; 3175,00] p=0,0022

a: MedDRA-Version 23.0

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>e: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>f: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da in einem Arm keine Ereignisse auftreten.</p> <p>g: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wird.</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

*CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:***Naiver indirekter Vergleich**

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=23,16 [10,63; 50,45]; $p < 0,0001$, RR=2,43 [2,00; 2,95]; $p < 0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=5,25 [3,75; 7,35]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Neutropenie (OR=36,75 [18,87; 71,56]; $p < 0,0001$, RR=5,61 [3,94; 7,99]; $p < 0,0001$), Anämie (OR=18,11 [9,89; 33,13]; $p < 0,0001$, RR=6,10 [3,98; 9,37]; $p < 0,0001$), Thrombozytopenie (OR=7,10 [4,17; 12,10]; $p < 0,0001$, RR=3,46 [2,42; 4,94]; $p < 0,0001$), Leukopenie (OR=21,55 [10,10; 46,00]; $p < 0,0001$, RR=10,45 [5,42; 20,14]; $p < 0,0001$), Lymphopenie (OR=15,30 [7,56; 30,97]; $p < 0,0001$, RR=8,04 [4,42; 14,61]; $p < 0,0001$), Febrile Neutropenie (OR=14,60 [3,32; 64,20]; $p < 0,0001$, RR=12,63 [2,98; 53,44]; $p = 0,0006$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Neutropenie (HR=15,60 [9,69; 25,13]; $p < 0,0001$), Anämie (HR=8,86 [5,37; 14,62]; $p < 0,0001$), Thrombozytopenie (HR=4,38 [2,84; 6,78]; $p < 0,0001$), Leukopenie (HR=16,83 [7,92; 35,76]; $p < 0,0001$), Lymphopenie (HR=11,42 [5,85; 22,28]; $p < 0,0001$), Febrile Neutropenie (HR=18,46 [3,47; 98,15]; $p = 0,0006$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,82 [1,01; 3,26]; $p = 0,0443$, RR=1,62 [1,01; 2,60]; $p = 0,0454$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,87 [1,06; 3,30]; $p = 0,0309$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Pneumonie (OR=3,00 [1,09; 8,23]; $p = 0,0263$, RR=2,81 [1,08; 7,28]; $p = 0,0337$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=10,32 [3,87; 27,54]; $p < 0,0001$, RR=8,14 [3,24; 20,44]; $p < 0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=8,09 [3,13; 20,90]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Hyponatriämie (OR=10,35 [1,26; 85,23]; $p = 0,0077$, RR=9,82 [1,22; 78,83]; $p = 0,0315$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Hyponatriämie (HR=9,29 [1,14; 75,56]; $p = 0,0371$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=6,04 [2,37; 15,39]; $p < 0,0001$, RR=5,14 [2,15; 12,32]; $p = 0,0002$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=5,47 [2,17; 13,76]; $p = 0,0003$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Aspartataminotransferase erhöht (OR=15,18 [1,92; 120,16]; $p = 0,0007$, RR=14,03 [1,82; 108,21]; $p = 0,0113$), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (OR=5,14 [1,05; 25,20]; $p = 0,0256$, RR=4,91 [1,04; 23,24]; $p = 0,0448$). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Aspartataminotransferase erhöht

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

(HR=19,09 [2,19; 166,59]; p=0,0076), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (HR=6,84 [1,33; 35,24]; p=0,0215).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Gefäßerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,98 [1,58; 15,65]; p=0,0027, RR=4,56 [1,52; 13,66]; p=0,0067), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=4,19 [1,36; 12,86]; p=0,0124). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Hypertonie (OR=3,33 [1,00; 11,06]; p=0,0392, RR=3,16 [0,99; 10,02]; p=0,0511).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=6,11 [1,69; 22,13]; p=0,0020, RR=5,61 [1,62; 19,47]; p=0,0066). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 5,25 [1,47; 18,73]; p=0,0107.

Es zeigen sich innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Ermüdung (OR=13,54 [1,69; 108,31]; p=0,0016, RR=12,63 [1,62; 98,41]; p=0,0155). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Ermüdung (HR=11,73 [1,49; 92,75]; p=0,0196).

Mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierter indirekter Vergleich

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=28,78 [13,16; 62,95]; p<0,0001, RR=2,79 [2,25; 3,46]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=9,82 [6,61; 14,61]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Neutropenie (OR=57,41 [28,11; 117,27]; p<0,0001, RR=8,28 [5,34; 12,84]; p<0,0001), Anämie (OR=43,46 [20,01; 94,39]; p<0,0001, RR=13,67 [7,14; 26,16]; p<0,0001), Thrombozytopenie (OR=6,41 [3,80; 10,82]; p<0,0001, RR=3,18 [2,26; 4,48]; p<0,0001), Leukopenie (OR=41,33 [15,63; 109,28]; p<0,0001, RR=19,54 [7,98; 47,85]; p<0,0001), Lymphopenie (OR=23,07 [10,22; 52,06]; p<0,0001, RR=11,86 [5,75; 24,44]; p<0,0001), Febrile Neutropenie (OR=14,11 [3,28; 60,69]; p=0,0004, RR=12,21 [2,95; 50,51]; p=0,0006). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Neutropenie (HR=22,23 [13,17; 37,51]; p<0,0001), Anämie (HR=20,16 [10,04; 40,45]; p<0,0001), Thrombozytopenie (HR=7,37 [4,36; 12,46]; p<0,0001), Leukopenie (HR=27,00 [10,55; 69,08]; p<0,0001), Lymphopenie (HR=16,68 [7,58; 36,71]; p<0,0001), Febrile Neutropenie (HR=17,31 [3,53; 84,84]; p=0,0004).

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR=2,76 [1,46; 5,21]; p=0,0018). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der

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

Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Pneumonie (OR=13,38 [2,26; 79,01]; p=0,0042, RR=12,18 [2,13; 69,73]; p=0,0050). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Pneumonie (HR=11,59 [1,64; 82,24]; p=0,0142).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=19,50 [5,45; 69,85]; p<0,0001, RR=15,17 [4,44; 51,89]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=14,86 [4,25; 51,93]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Hyponatriämie (OR=6,99 [1,17; 41,90]; p=0,0333, RR=6,65 [1,15; 38,68]; p=0,0348). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Hyponatriämie (HR=6,13 [1,04; 36,25]; p=0,0454).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=20,58 [4,42; 95,74]; p=0,0001, RR=17,11 [3,82; 76,67]; p=0,0002), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=16,45 [3,59; 75,44]; p=0,0003). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht (OR=17,01 [1,23; 235,35]; p=0,0345, RR=16,11 [1,19; 218,29]; p=0,0366). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht (HR=16,87 [1,21; 234,90]; p=0,0355).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Gefäßerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=16,95 [2,56; 112,11]; p=0,0033, RR=15,28 [2,38; 98,13]; p=0,0041), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=14,02 [2,15; 91,53]; p=0,0058). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Hypertonie (OR=11,33 [1,66; 77,52]; p=0,0134, RR=10,58 [1,59; 70,35]; p=0,0147). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Hypertonie (HR=9,55 [1,41; 64,70]; p=0,0208).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=7,64 [1,88; 31,14]; p=0,0045, RR=7,00 [1,79; 27,42]; p=0,0052). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 6,33 [1,58; 25,39]; p=0,0092.

Es zeigen sich innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Ermüdung (OR=37,29 [1,35; 1032,00]; p=0,0327, RR=34,66 [1,27; 943,51]; p=0,0354). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Ermüdung (HR=31,66 [1,15; 870,44]; p=0,0410).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=7,53 [1,75; 32,49]; p=0,0068, RR=6,95 [1,68; 28,88]; p=0,0076). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 7,98 [1,60; 39,86]; p=0,0114.

Mittels multivariabler Regression adjustierter indirekter Vergleich

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=40,34 [13,97; 116,46]; p<0,0001, RR=2,17 [0,73; 6,50]; p=0,1604), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=6,00 [3,90; 9,23]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Neutropenie (OR=52,70 [20,53; 135,27]; p<0,0001, RR=3,28 [0,88; 12,16]; p=0,0750), Anämie (OR=42,10 [15,49; 114,46]; p<0,0001, RR=NA [NA; NA] NA), Thrombozytopenie (OR=9,32 [4,41; 19,69]; p<0,0001, RR=3,76 [0,84; 16,91]; p=0,0821), Leukopenie (OR=24,28 [9,06; 65,08]; p<0,0001, RR=NA [NA; NA] NA), Lymphopenie (OR=14,87 [6,03; 36,63]; p<0,0001, RR=NA [NA; NA] NA), Febrile Neutropenie (OR=20,40 [2,80; 148,83]; p=0,0029, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Neutropenie (HR=18,36 [10,04; 33,58]; p<0,0001), Anämie (HR=11,18 [5,94; 21,05]; p<0,0001), Thrombozytopenie (HR=5,00 [2,82; 8,87]; p<0,0001), Leukopenie (HR=18,59 [7,50; 46,12]; p<0,0001), Lymphopenie (HR=11,55 [5,10; 26,18]; p<0,0001), Febrile Neutropenie (HR=16,98 [2,46; 117,14]; p=0,0041).

Es zeigen sich innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Pneumonie (OR=4,52 [1,06; 19,28]; p=0,0417, RR=NA [NA; NA] NA).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=22,75 [6,25; 82,81]; p<0,0001, RR=NA [NA; NA] NA), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=16,25 [4,94; 53,47]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Hyponatriämie (OR=614,04 [3,33; 113267,00]; p=0,0159, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Hyponatriämie (HR=467,55 [2,79; 78446,00]; p=0,0187).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=6,16 [1,78; 21,31]; p=0,0041, RR=NA [NA; NA] NA), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=5,25 [1,59; 17,37]; p=0,0065). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Aspartataminotransferase erhöht (OR=16,09 [1,08; 239,91]; p=0,0439, RR=NA [NA; NA] NA).

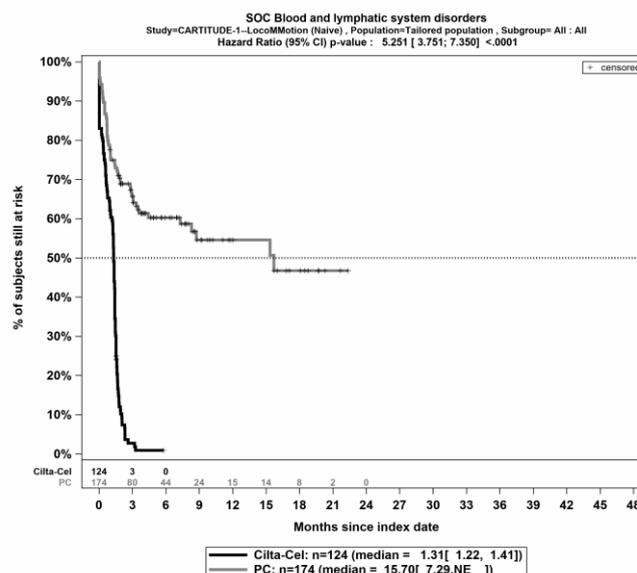
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Gefäßerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=15,93 [2,89; 87,87]; p=0,0015, RR=NA [NA; NA] NA), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=15,38 [3,21; 73,63]; p=0,0006). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Hypertonie (OR=112,22 [4,72; 2670,00]; p=0,0035, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Hypertonie (HR=136,65 [5,88; 3175,00]; p=0,0022).

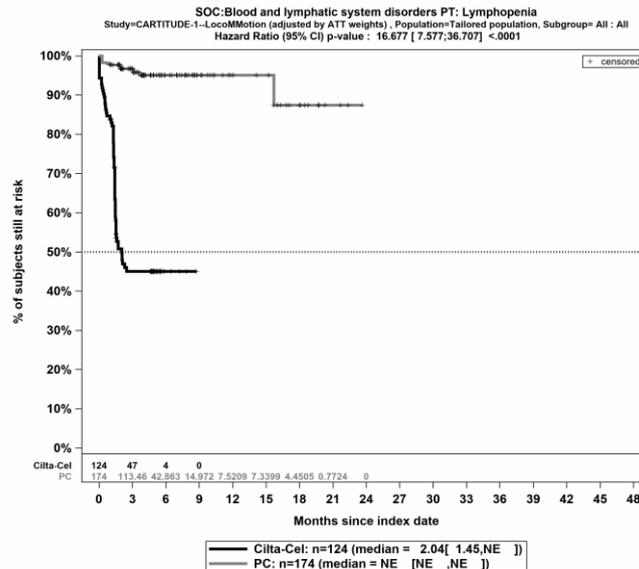
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=7,48 [1,40; 39,95]; p=0,0186, RR=NA [NA; NA] NA). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 5,62 [1,03; 30,62]; p=0,0461.

Es zeigen sich innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Ermüdung (OR=26,80 [1,69; 426,04]; p=0,0198, RR=NA [NA; NA] NA). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: Ermüdung (HR=21,79 [1,46; 325,50]; p=0,0255).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,47 [1,18; 16,98]; p=0,0279, RR=NA [NA; NA] NA). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 3,78 [1,06; 13,54]; p=0,0409.

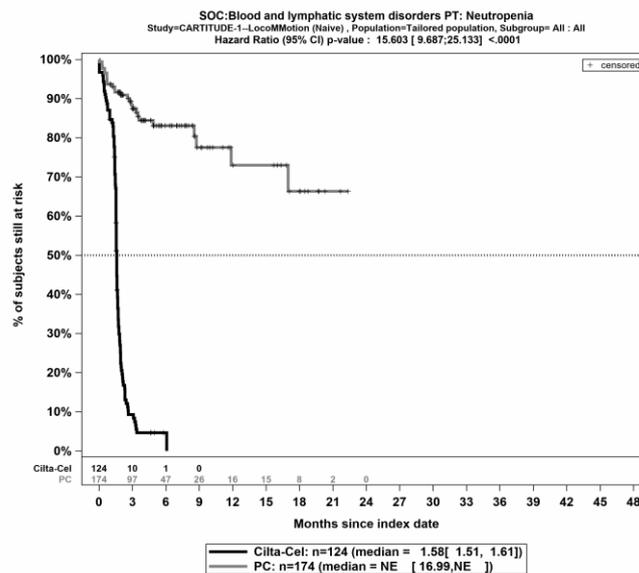


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)



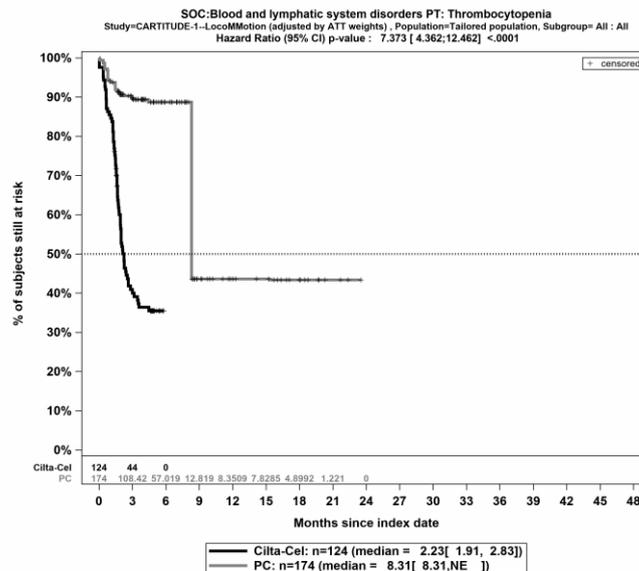
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-435: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Lymphopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



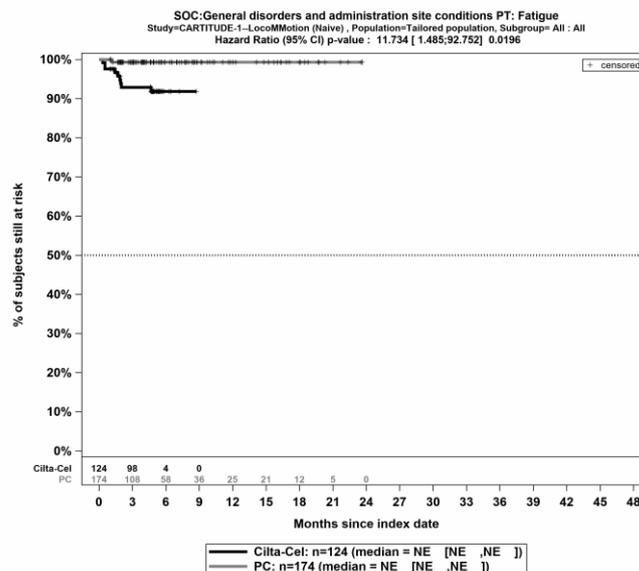
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-436: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Neutropenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



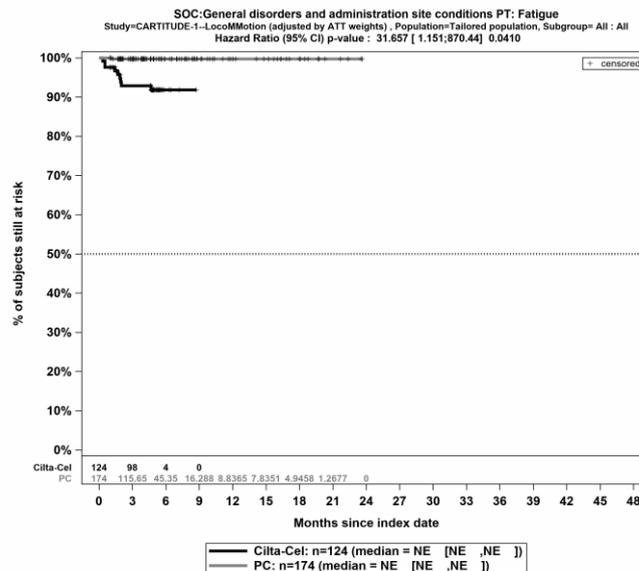
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-439: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Thrombozytopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



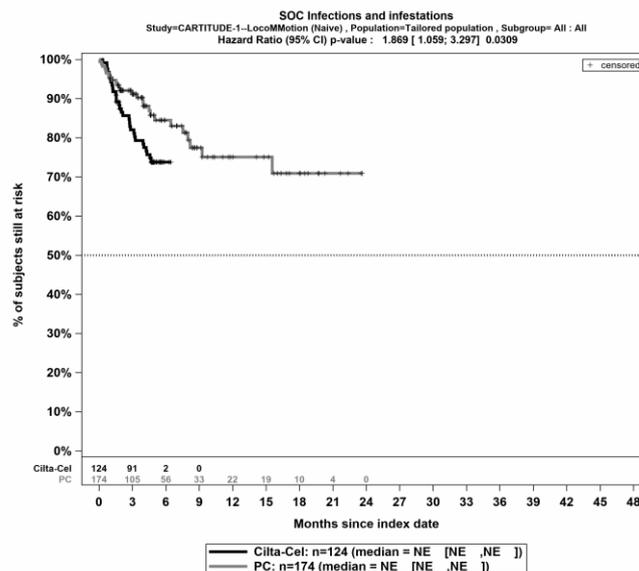
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-440: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Ermüdung* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



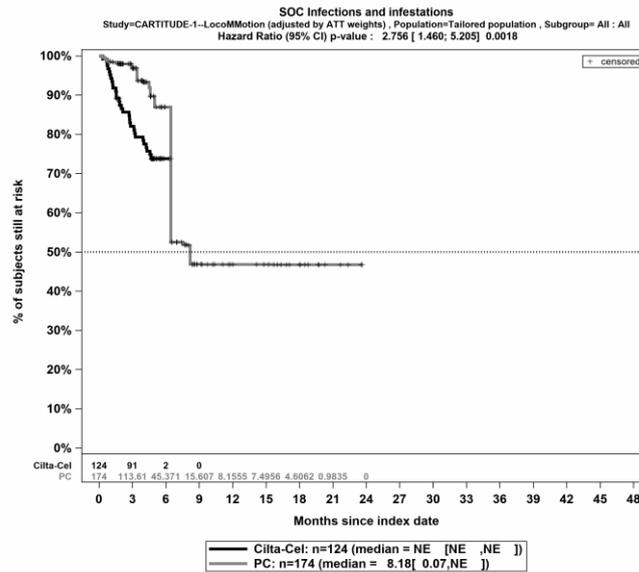
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-441: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Ermüdung* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



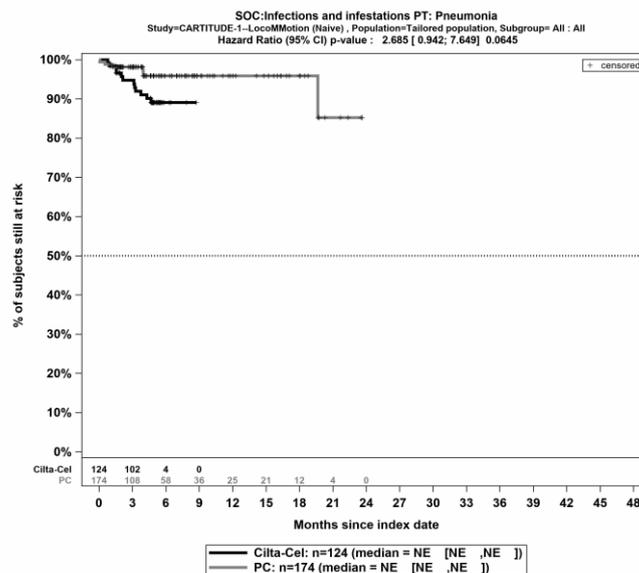
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-442: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



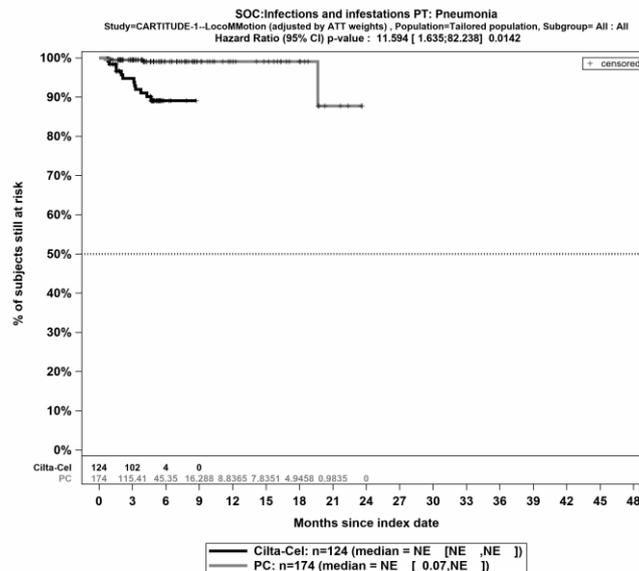
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-443: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



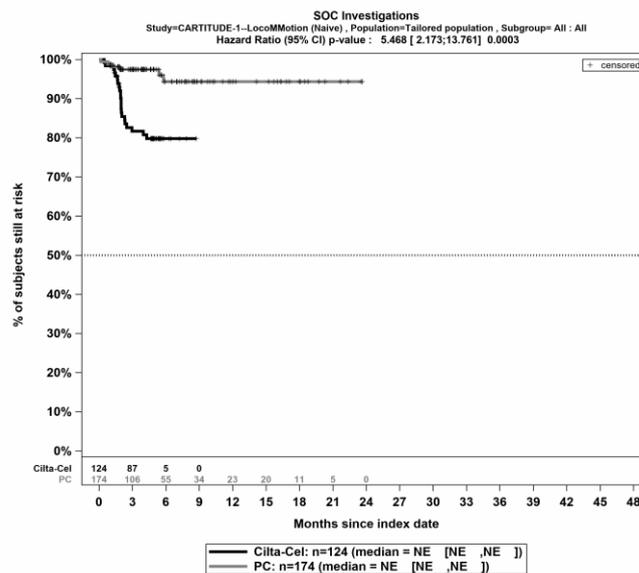
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-444: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Pneumonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



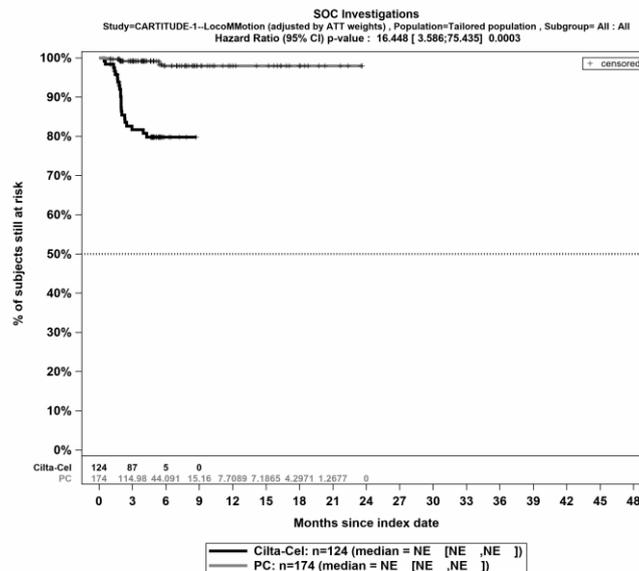
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-445: Kaplan-Meier Kurven für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Pneumonie für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



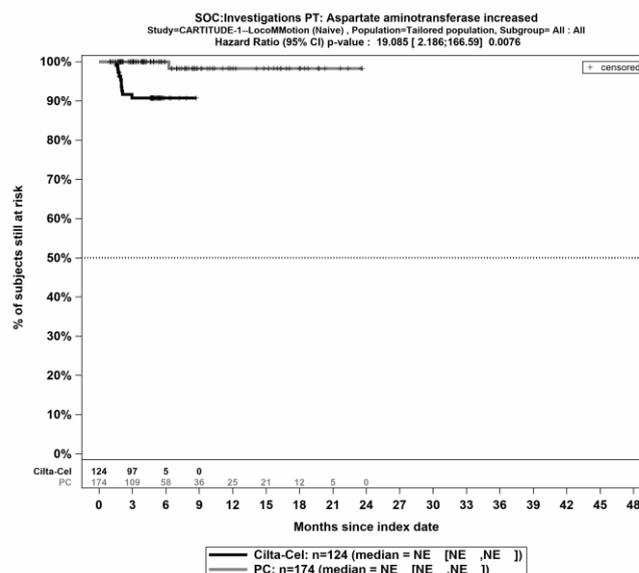
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-446: Kaplan-Meier Kurven für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



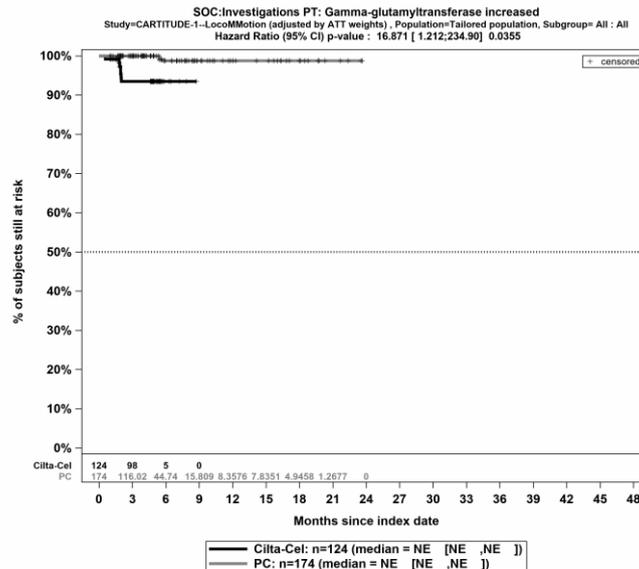
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-447: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



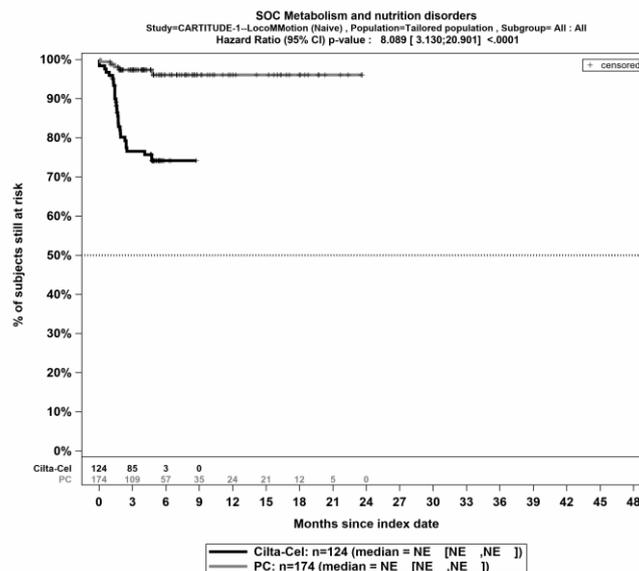
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-448: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT Aspartataminotransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



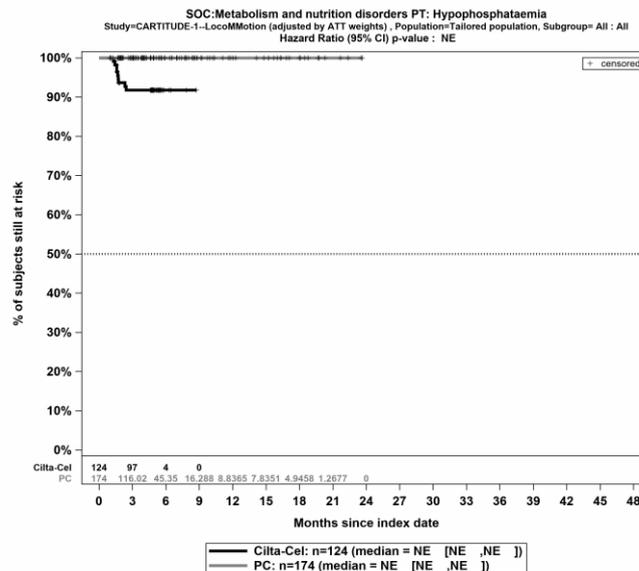
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-451: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



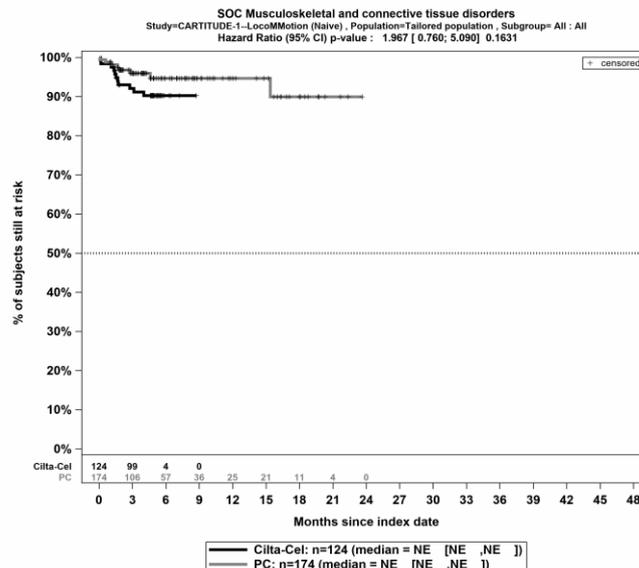
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-452: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



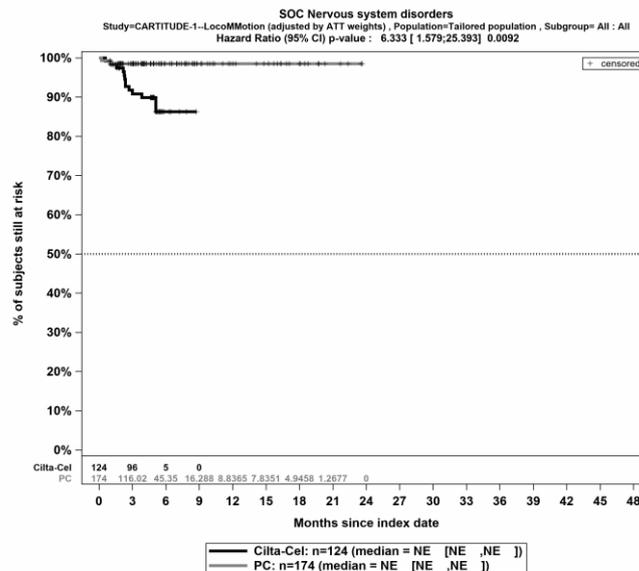
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-457: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypophosphatämie für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



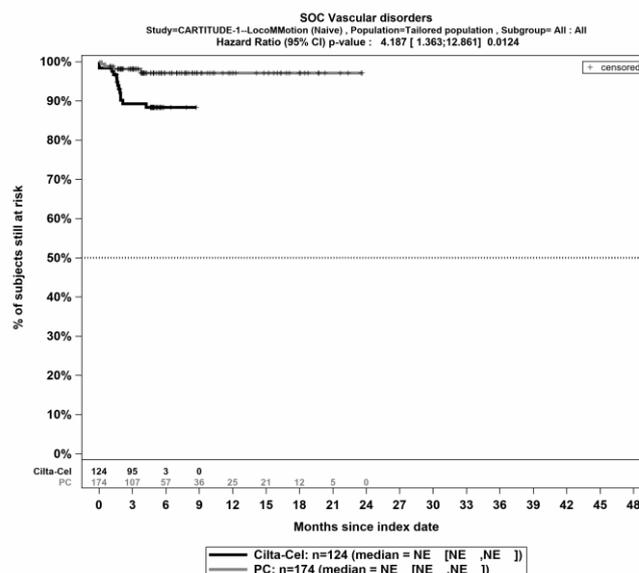
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-458: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



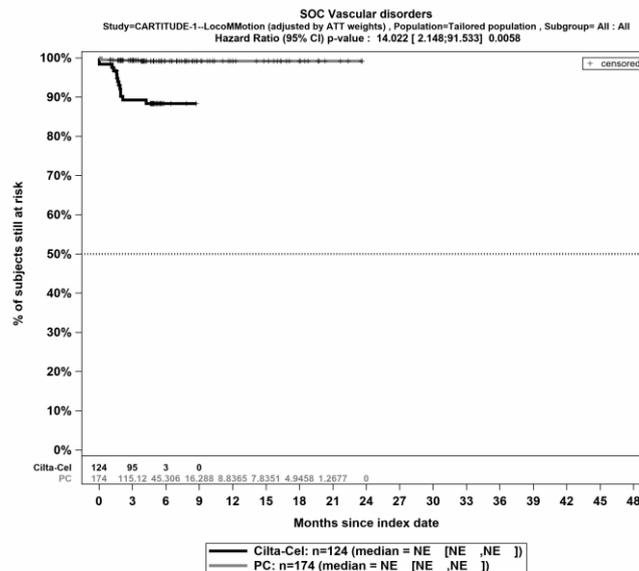
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-461: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



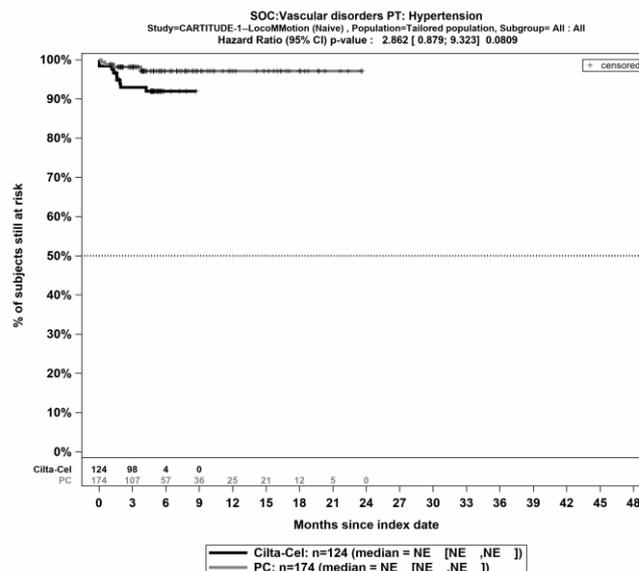
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-462: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Gefäßerkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



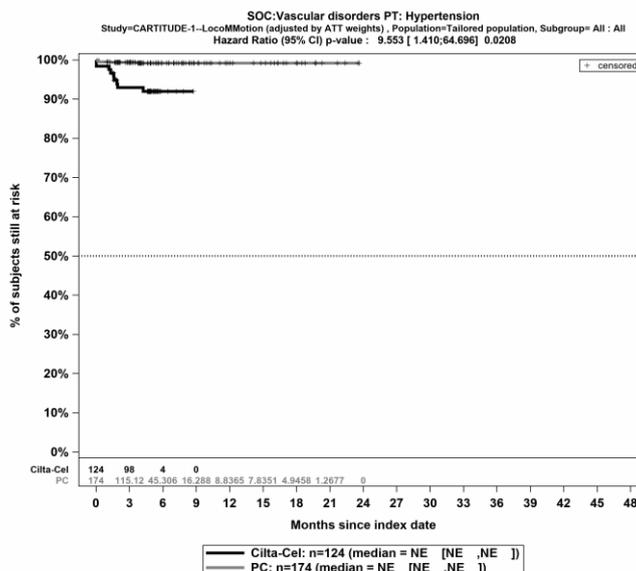
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-463: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-464: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßkrankungen - PT Hypertonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-465: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Gefäßerkrankungen - PT Hypertonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Deskriptive Darstellung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach Tag 100

In der Studie CARTITUDE-1 zeigen sich bei insgesamt 17 Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), die nach Tag 100 nach der Infusion mit Ciltacel auftreten.

Tabelle 4-105: Deskriptive Darstellung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach Tag 100 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

SOC	PT	Anzahl der Patienten mit Ereignis (% der infundierten Patienten)
Gesamt		17 (16,3%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		10 (9,6%)
	Neutropenie	5 (4,8%)
	Anämie	3 (2,9%)
	Lymphopenie	2 (1,9%)
Herzerkrankungen		2 (1,9%)
	Thrombozytopenie	2 (1,9%)
General disorders and administration site conditions		1 (1,0%)
	Vorhofflimmern	1 (1,0%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		1 (1,0%)
	Asthenie	1 (1,0%)
		7 (6,7%)
	Virämie durch Zytomegalie-Virus	2 (1,9%)
		2 (1,9%)
	Pneumonie	2 (1,9%)
	Atypische Pneumonie	1 (1,0%)

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

	Gastroenteritis durch Cryptosporidien	1 (1,0%)
	Disseminierte Herpes zoster-Infektion	1 (1,0%)
	Grippe	1 (1,0%)
	Lungenabszess	1 (1,0%)
	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	1 (1,0%)
	Septischer Schock	1 (1,0%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		1 (1,0%)
	Muskuläre Schwäche	1 (1,0%)
Erkrankungen des Nervensystems		3 (2,9%)
	Dysgraphie	1 (1,0%)
	Motorische Funktionsstörung	1 (1,0%)
	Neurotoxizität	1 (1,0%)
	Parkinsonismus	1 (1,0%)
	Periphere motorische Neuropathie	1 (1,0%)
	Peronäuslähmung	1 (1,0%)
	Tremor	1 (1,0%)
Psychiatrische Erkrankungen		1 (1,0%)
	Verwirrheitszustand	1 (1,0%)
	Gemütszustand verändert	1 (1,0%)
	Persönlichkeitsveränderung	1 (1,0%)
	Stereotypie	1 (1,0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		2 (1,9%)
	Akute respiratorische Insuffizienz	1 (1,0%)
	Epistaxis	1 (1,0%)
	Lungenembolie	1 (1,0%)
	Respiratorische Insuffizienz	1 (1,0%)
Gefäßerkrankungen		1 (1,0%)
	Tiefe Beinvenenthrombose	1 (1,0%)
Abkürzungen: PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)		

Zur Einordnung der Verträglichkeit in der Gesamtschau wird im Folgenden für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Behandlung mit Ciltacel mit signifikantem Behandlungseffekt in der vergleichenden Analyse ergänzend die mediane Dauer und die mediane Zeit seit Infusion bei Eintritt des Ereignisses in Tabelle 4-106 dargestellt.

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

Tabelle 4-106: Mediane Dauer und Zeitpunkt des ersten Auftretens der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Behandlung mit Ciltacel mit signifikantem Behandlungseffekt in der vergleichenden Analyse, Studie CARTITUDE-1

PT	Patienten mit Ereignis	Infundierte Patienten mit Ereignis	Mediane Dauer des Ereignis in Tagen	Mediane Zeit seit Infusion bei Eintritt des Ereignisses (Tage)
	n/N(%)	n/N(%)	(Min; Max)	(Min; Max)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Gesamte SOC	116/124 (93,5%)	104/105 (99,0%)	5,5 (1; 92)	1 (1; 8)
Anämie	87/124 (70,2%)	75/105 (71,4%)	3 (1; 81)	2 (1; 44)
Febrile Neutropenie	18/124 (14,5%)	14/105 (13,3%)	5 (1; 24)	6 (1; 58)
Leukopenie	67/124 (54,0%)	64/105 (61,0%)	4 (1; 26)	1 (1; 10)
Lymphopenie	63/124 (50,8%)	58/105 (55,2%)	9 (2; 56)	1 (1; 11)
Neutropenie	108/124 (87,1%)	101/105 (96,2%)	4 (1; 75)	1 (1; 51)
Thrombozytopenie	74/124 (59,7%)	66/105 (62,9%)	5 (1; 92)	3 (1; 89)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Ermüdung	9/124 (7,3%)	8/105 (7,6%)	9 (2; 53)	9 (1; 93)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gesamte SOC	31/124 (25,0%)	24/105 (22,9%)	7 (2; 88)	33,5 (1; 100)
Pneumonie	13/124 (10,5%)	10/105 (9,5%)	5 (2; 81)	53 (1; 100)
Untersuchungen				
Gesamte SOC	22/124 (17,7%)	20/105 (19,0%)	8,5 (1; 46)	12,5 (1; 88)
Aspartataminotransferase erhöht	10/124 (8,1%)	8/105 (7,6%)	3,5 (2; 9)	12,5 (10; 20)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7/124 (5,6%)	7/105 (6,7%)	29 (3; 36)	12 (1; 18)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gesamte SOC	29/124 (23,4%)	22/105 (21,0%)	3 (1; 36)	7,5 (1; 32)

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

Hyponatriämie	7/124 (5,6%)	5/105 (4,8%)	2 (2; 36)	8 (1; 11)
Hypophosphatämie	9/124 (7,3%)	8/105 (7,6%)	4 (2; 15)	9 (1; 32)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
Gesamte SOC	11/124 (8,9%)	8/105 (7,6%)	2 (1; 49)	1 (1; 52)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Gesamte SOC	12/124 (9,7%)	11/105 (10,5%)	2 (1; 54)	29 (1; 93)
<i>Gefäßerkrankungen</i>				
Gesamte SOC	13/124 (10,5%)	11/105 (10,5%)	3 (1; 50)	1 (1; 37)
Hypertonie	9/124 (7,3%)	8/105 (7,6%)	3 (2; 29)	1 (1; 37)
Abkürzungen: SOC: System Organ Class nach MedDRA; PT: Preferred Terms nach MedDRA				

4.3.2.2.3.4.2.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung SOC und PT

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,80; 4,82] p=0,1349	1,87 [0,81; 4,30] p=0,1405	4,50% [-1,70%; 10,70%] p=0,1515	1,52 [0,64; 3,63] p=0,3457
ATT ^d	Gesamte SOC	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	3,15 [1,13; 8,77] p=0,0281	2,94 [1,12; 7,75] p=0,0290	6,00% [1,00%; 12,00%] p=0,0321	2,23 [0,81; 6,11] p=0,1207
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	12/124 (9,7%)	NA [NA; NA]	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,38; 4,44] p=0,6697	NA [NA; NA] NA ^g	2,00% [-17,00%; 21,00%] p=0,8448	0,77 [0,25; 2,39] p=0,6525
Naive Analyse ^c	Febrile Neutropenie	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,14 [1,05; 25,20] p=0,0256	4,91 [1,04; 23,24] p=0,0448	4,50% [0,10%; 8,90%] p=0,0433	3,88 [0,80; 18,85] p=0,0922
ATT ^d	Febrile Neutropenie	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,97 [1,04; 23,86] p=0,0451	4,75 [1,02; 22,00] p=0,0465	4,00% [0,00%; 9,00%] p=0,0457	3,26 [0,67; 15,76] p=0,1420

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
Multivariable Regression ^c	Febrile Neutropenie	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,72 [0,27; 166,83] p=0,2450	NA [NA; NA] NA ^g	2,00% [-21,00%; 25,00%] p=0,8731	2,27 [0,18; 28,96] p=0,5267
Herzerkrankungen									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	8/124 (6,5%)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,58; 4,66] p=0,3454	1,60 [0,60; 4,31] p=0,3487	2,40% [-2,80%; 7,60%] p=0,3616	1,30 [0,47; 3,61] p=0,6149
ATT ^d	Gesamte SOC	8/124 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [0,30; NA]	3,10 [0,89; 10,76] p=0,0750	2,96 [0,89; 9,85] p=0,0761	4,00% [-1,00%; 9,00%] p=0,0833	2,34 [0,68; 8,04] p=0,1777
Multivariable Regression ^c	Gesamte SOC	8/124 (6,5%)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	6,01 [1,25; 28,97] p=0,0254	NA [NA; NA] NA ^g	4,00% [-14,00%; 23,00%] p=0,6427	5,73 [1,06; 30,84] p=0,0421
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	8/124 (6,5%)	NA [NA; NA]	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,43; 2,95] p=0,8017	1,12 [0,46; 2,76] p=0,8013	0,70% [-4,80%; 6,20%] p=0,8031	0,74 [0,28; 1,95] p=0,5376

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Gesamte SOC	8/124 (6,5%)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6%)	NA [0,43; NA]	1,47 [0,53; 4,06] p=0,4549	1,44 [0,55; 3,76] p=0,4547	2,00% [-3,00%; 7,00%] p=0,4650	0,90 [0,32; 2,56] p=0,8483
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	8/124 (6,5%)	NA [NA; NA]	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,33; 7,88] p=0,5489	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	1,25 [0,24; 6,46] p=0,7916
Erkrankungen des Immunsystems									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	17,53 [4,03; 76,32] p<0,0001	14,73 [3,52; 61,69] p=0,0002	15,80% [9,00%; 22,60%] p<0,0001	14,00 [3,28; 59,80] p=0,0004
ATT ^d	Gesamte SOC	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	18,94 [4,13; 86,72] p=0,0002	15,90 [3,60; 70,13] p=0,0003	16,00% [9,00%; 23,00%] p<0,0001	15,35 [3,42; 68,98] p=0,0004
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	22,37 [3,14; 159,16] p=0,0019	NA [NA; NA] NA ^g	11,00% [-8,00%; 31,00%] p=0,2581	13,23 [2,35; 74,68] p=0,0034
Naive Analyse ^c	Zytokin-Freisetzungssyndrom	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	16,90% [10,30%; 23,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^f

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Zytokin-Freisetzungssyndrom	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	18,00% [2,00%; 35,00%] p=0,0272	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^e	Zytokin-Freisetzungssyndrom	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^f	NA% [NA%; NA%] NA ^g	NA [NA; NA] NA ^f
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	34/124 (27,4%)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,26; 4,02] p=0,0054	1,91 [1,20; 3,03] p=0,0061	13,10% [3,60%; 22,50%] p=0,0066	1,42 [0,84; 2,41] p=0,1901
ATT ^d	Gesamte SOC	34/124 (27,4%)	NA [NA; NA]	31/174 (17,8%)	8,18 [6,44; NA]	1,72 [0,99; 2,99] p=0,0537	1,52 [0,99; 2,34] p=0,0531	9,00% [0,00%; 19,00%] p=0,0567	0,88 [0,53; 1,46] p=0,6254
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	34/124 (27,4%)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,03; 5,15] p=0,0412	NA [NA; NA] NA ^g	10,00% [-5,00%; 25,00%] p=0,1921	1,31 [0,64; 2,69] p=0,4540
Naive Analyse ^c	Pneumonie	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,76; 6,32] p=0,1388	2,10 [0,77; 5,76] p=0,1475	3,80% [-1,50%; 9,10%] p=0,1597	1,22 [0,41; 3,63] p=0,7159

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Pneumonie	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [0,07; NA]	9,77 [1,61; 59,44] p=0,0134	9,13 [1,55; 53,91] p=0,0146	7,00% [2,00%; 11,00%] p=0,0077	5,12 [0,82; 31,91] p=0,0804
Multivariable Regression ^e	Pneumonie	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	4,94 [1,10; 22,18] p=0,0371	NA [NA; NA] NA ^g	4,00% [-15,00%; 24,00%] p=0,6536	2,72 [0,63; 11,67] p=0,1782
Naive Analyse ^c	Sepsis	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,49; 4,18] p=0,5149	1,40 [0,51; 3,90] p=0,5159	1,60% [-3,40%; 6,60%] p=0,5251	0,92 [0,32; 2,70] p=0,8820
ATT ^d	Sepsis	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,58; 5,67] p=0,3045	1,77 [0,59; 5,26] p=0,3046	3,00% [-2,00%; 7,00%] p=0,3189	0,99 [0,31; 3,18] p=0,9927
Multivariable Regression ^e	Sepsis	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,23; 4,63] p=0,9764	NA [NA; NA] NA ^g	0,00% [-21,00%; 21,00%] p=0,9728	0,60 [0,14; 2,58] p=0,4905
Erkrankungen des Nervensystems									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	17/124 (13,7%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	9,06 [2,59; 31,64] p<0,0001	7,95 [2,38; 26,55] p=0,0007	12,00% [5,60%; 18,30%] p=0,0002	6,26 [1,83; 21,45] p=0,0035

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

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^d	Gesamte SOC	17/124 (13,7%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	19,76 [3,44; 113,36] p=0,0008	17,19 [3,09; 95,48] p=0,0012	13,00% [7,00%; 19,00%] p<0,0001	12,87 [2,27; 73,11] p=0,0039
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	17/124 (13,7%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	17,13 [3,36; 87,45] p=0,0006	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	9,03 [1,85; 43,99] p=0,0064
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Naive Analyse ^c	Gesamte SOC	13/124 (10,5%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [19,75; NA]	1,74 [0,75; 4,01] p=0,1939	1,66 [0,77; 3,58] p=0,1974	4,20% [-2,30%; 10,70%] p=0,2089	1,23 [0,54; 2,78] p=0,6247
ATT ^d	Gesamte SOC	13/124 (10,5%)	NA [NA; NA]	9/174 (5,2%)	NA [0,07; NA]	2,06 [0,86; 4,92] p=0,1061	1,94 [0,87; 4,36] p=0,1066	5,00% [-1,00%; 11,00%] p=0,1162	1,43 [0,61; 3,35] p=0,4172
Multivariable Regression ^e	Gesamte SOC	13/124 (10,5%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	NA [19,75; NA]	4,12 [1,26; 13,48] p=0,0193	NA [NA; NA] NA ^g	NA% [NA%; NA%] NA ^g	2,47 [0,82; 7,43] p=0,1078

SOC ^a	PT ^a	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>e: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>f: Der Effektschätzer ist nicht berechenbar, da in einem Arm keine Ereignisse auftreten</p> <p>g: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wird</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

*CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:***Naiver indirekter Vergleich**

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,25 [1,26; 4,02]; p=0,0054, RR=1,91 [1,20; 3,03]; p=0,0061). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Immunsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=17,53 [4,03; 76,32]; p<0,0001, RR=14,73 [3,52; 61,69]; p=0,0002). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 14,00 [3,28; 59,80]; p=0,0004.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=9,06 [2,59; 31,64]; p<0,0001, RR=7,95 [2,38; 26,55]; p=0,0007). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 6,26 [1,83; 21,45]; p=0,0035.

Es zeigen sich innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Febrile Neutropenie (OR=5,14 [1,05; 25,20]; p=0,0256, RR=4,91 [1,04; 23,24]; p=0,0448).

Mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierter indirekter Vergleich

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Pneumonie (OR=9,77 [1,61; 59,44]; p=0,0134, RR=9,13 [1,55; 53,91]; p=0,0146).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Immunsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=18,94 [4,13; 86,72]; p=0,0002, RR=15,90 [3,60; 70,13]; p=0,0003). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 15,35 [3,42; 68,98]; p=0,0004.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=19,76 [3,44; 113,36]; p=0,0008, RR=17,19 [3,09; 95,48]; p=0,0012). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 12,87 [2,27; 73,11]; p=0,0039.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,15 [1,13; 8,77]; p=0,0281, RR=2,94 [1,12; 7,75]; p=0,0290). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Febrile Neutropenie (OR=4,97 [1,04; 23,86]; p=0,0451, RR=4,75 [1,02; 22,00]; p=0,0465).

Mittels multivariabler Regression adjustierter indirekter Vergleich

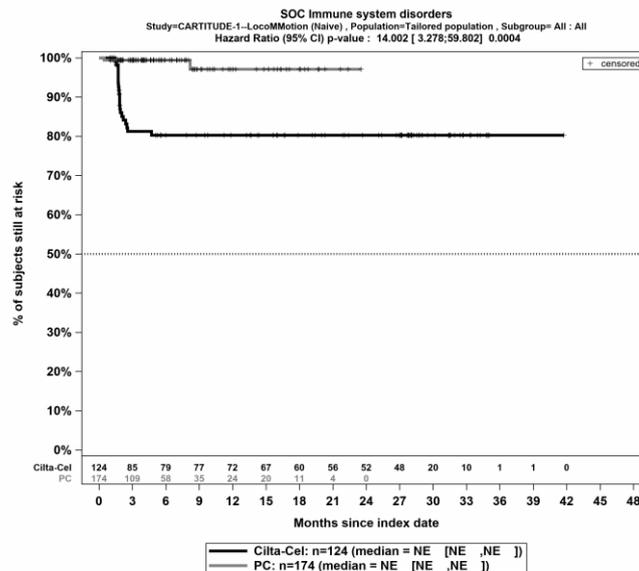
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,31 [1,03; 5,15]; p=0,0412, RR=NA [NA; NA] NA). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Pneumonie (OR=4,94 [1,10; 22,18]; p=0,0371, RR=NA [NA; NA] NA).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Immunsystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=22,37 [3,14; 159,16]; p=0,0019, RR=NA [NA; NA] NA). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 13,23 [2,35; 74,68]; p=0,0034.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=17,13 [3,36; 87,45]; p=0,0006, RR=NA [NA; NA] NA). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 9,03 [1,85; 43,99]; p=0,0064.

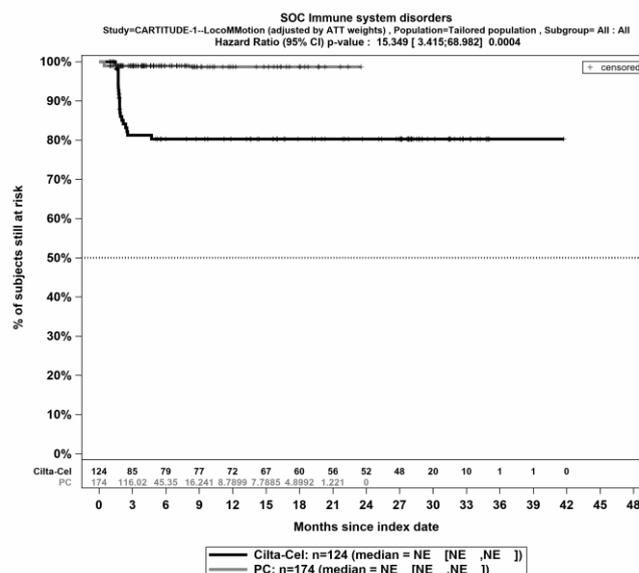
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,12 [1,26; 13,48]; p=0,0193, RR=NA [NA; NA] NA). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Herzerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=6,01 [1,25; 28,97]; p=0,0254, RR=NA [NA; NA] NA). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 5,73 [1,06; 30,84]; p=0,0421.



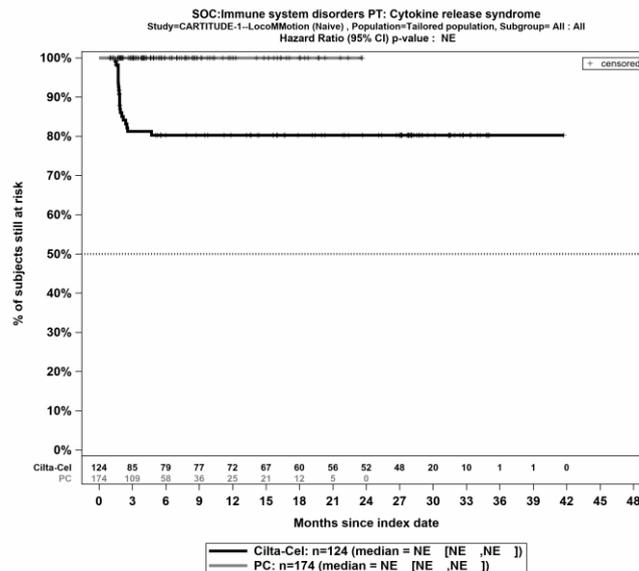
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-466: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



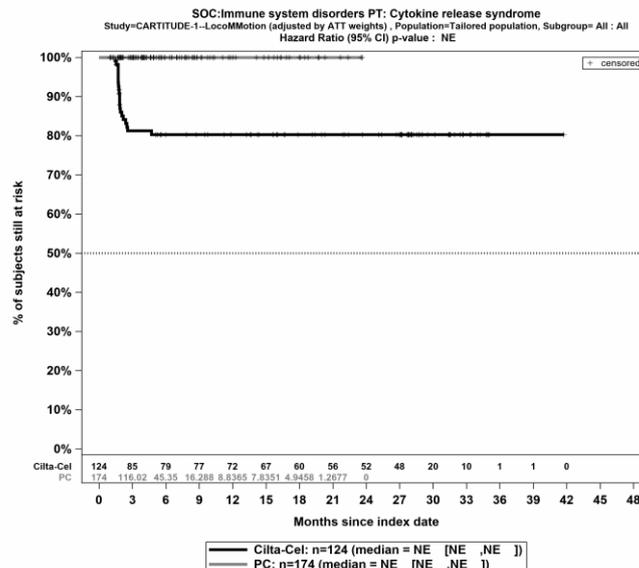
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-467: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



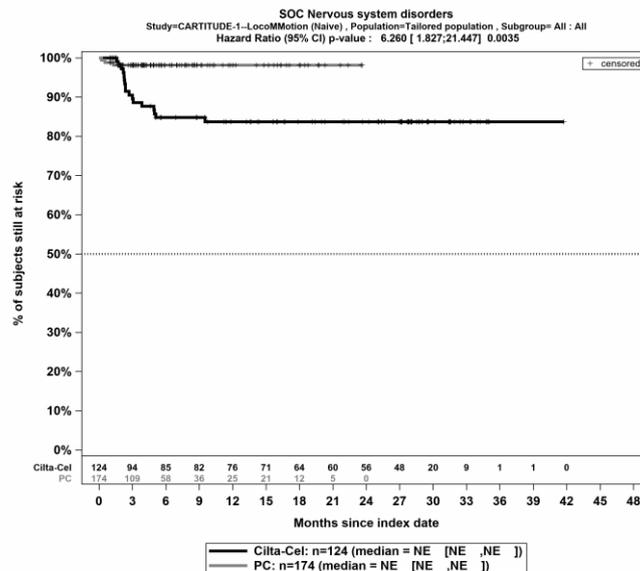
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-468: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



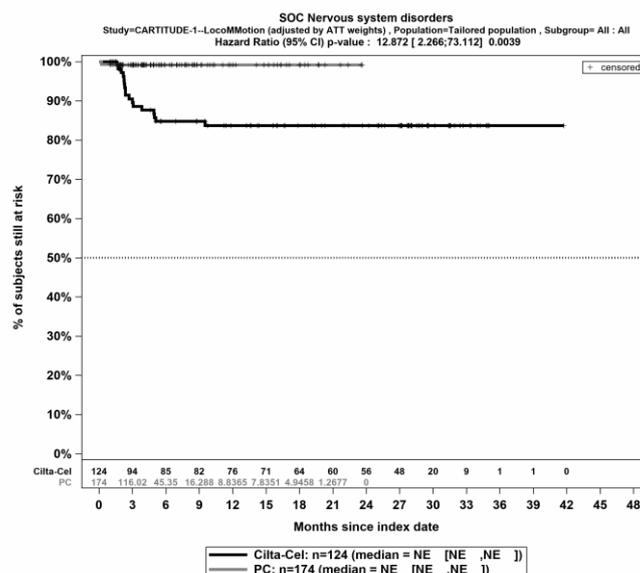
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-469: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Zytokin-Freisetzungssyndrom für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-470: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-471: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Zur Einordnung der Verträglichkeit in der Gesamtschau wird im Folgenden für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Behandlung mit Ciltacel mit signifikantem Behandlungseffekt in der vergleichenden Analyse ergänzend die mediane Dauer und die mediane Zeit seit Infusion bei Eintritt des Ereignisses in Tabelle 4-108 dargestellt.

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

Tabelle 4-108: Mediane Dauer und Zeitpunkt des ersten Auftretens der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach Behandlung mit Ciltacel mit signifikantem Behandlungseffekt in der vergleichenden Analyse, Studie CARTITUDE-1

PT	Patienten mit Ereignis n/N(%)	Infundierte Patienten mit Ereignis n/N(%)	Mediane Dauer (Min; Max)	Mediane Zeit seit Infusion bei Eintritt des Ereignisses (Tage) (Min; Max)
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				
Gesamte SOC	21/124 (16,9%)	21/105 (20,0%)	3 (1; 7)	10 (2; 14)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	21/124 (16,9%)	21/105 (20,0%)	3 (1; 7)	10 (2; 14)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Gesamte SOC	17/124 (13,7%)	17/105 (16,2%)	3 (1; 70)	26 (1; 247)
Abkürzungen: SOC: System Organ Class nach MedDRA; PT: Preferred Terms nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)				

4.3.2.2.3.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Zytokin-Freisetzungssyndrom bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	100/124 (80,6%)	0,43 [0,39; 0,43]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] N ^e	80,60% [73,70%; 87,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^e
ATT ^c	100/124 (80,6%)	0,43 [0,39; 0,43]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^e
Multivariable Regression ^d	100/124 (80,6%)	0,43 [0,39; 0,43]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^e
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	16,90% [10,30%; 23,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA ^e

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^e
Multivariable Regression ^d	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^e
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	5/124 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	4,00% [0,60%; 7,50%] p=0,0225	NA [NA; NA] NA ^e
ATT ^c	5/124 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^f	NA [NA; NA] NA ^e
Multivariable Regression ^d	5/124 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	3,00% [-23,00%; 28,00%] p=0,8331	NA [NA; NA] NA ^e

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Der Effektschätzer ist nicht berechenbar, da in einem Arm keine Ereignisse auftreten</p> <p>f: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wird</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>								

Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 100 Ereignisse (80,6%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=80,60% [73,70%; 87,60%]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,43 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 100 Ereignisse (80,6%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,43 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 100 Ereignisse (80,6%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,43 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 21 Ereignisse (16,9%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=16,90% [10,30%; 23,50%]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 21 Ereignisse (16,9%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=18,00% [2,00%; 35,00%]; $p = 0,0272$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

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

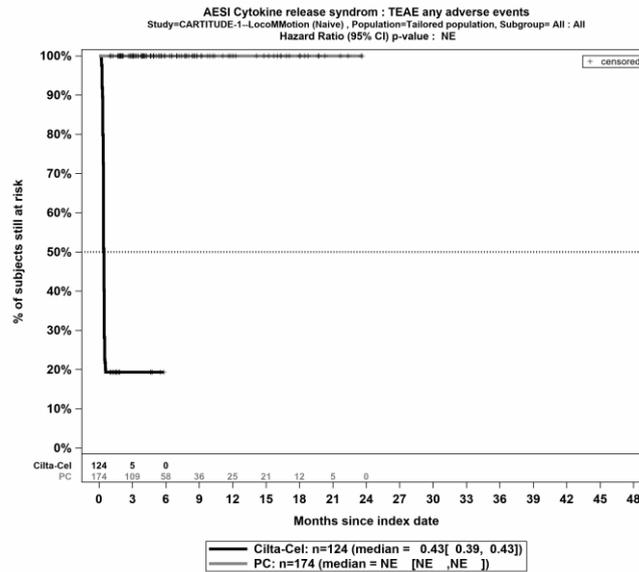
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 21 Ereignisse (16,9%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=4,00% [0,60%; 7,50%]; p=0,0225). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

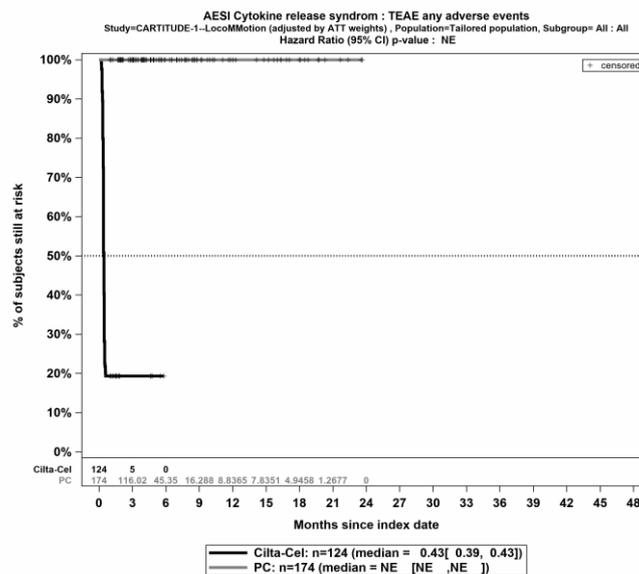
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.



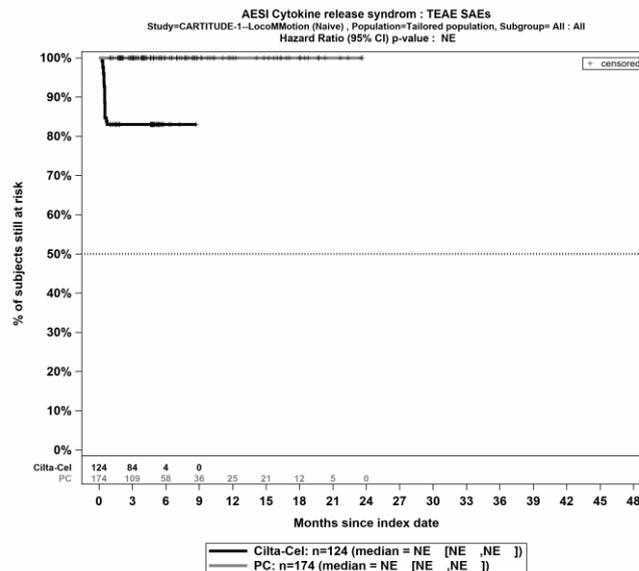
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-472: Kaplan-Meier Kurven für *Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



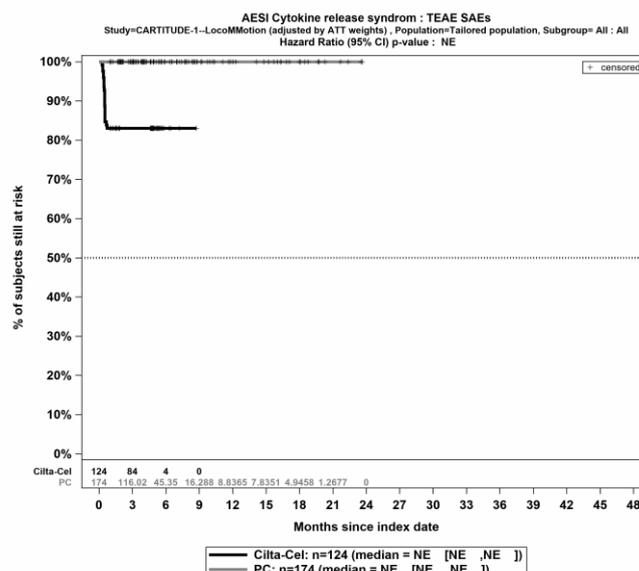
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-473: Kaplan-Meier Kurven für *Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



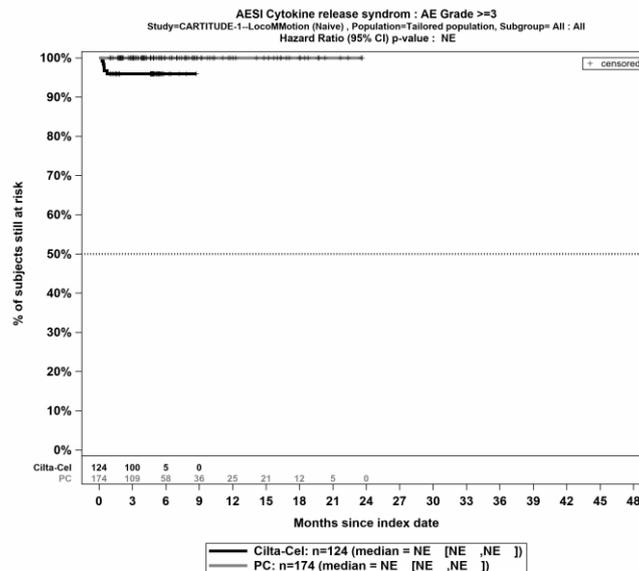
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-474: Kaplan-Meier Kurven für *Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



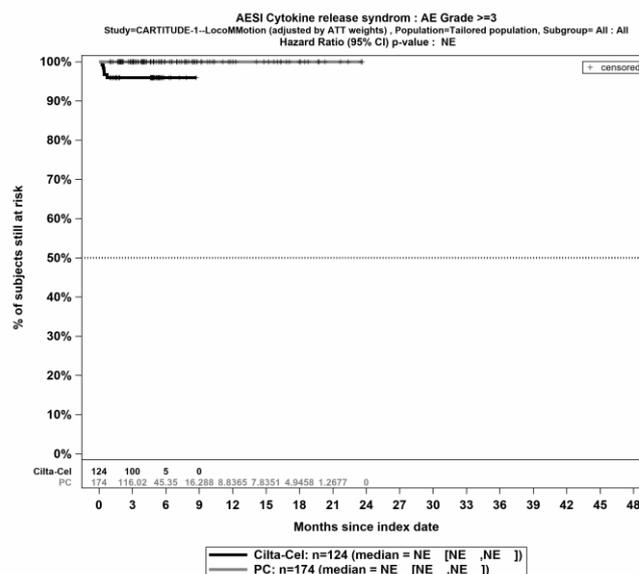
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-475: Kaplan-Meier Kurven für *Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-476: Kaplan-Meier Kurven für *Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-477: Kaplan-Meier Kurven für *Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Neurotoxizität bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschten Ereignisse								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	78/124 (62,9%)	0,64 [0,43; 2,07]	44/174 (25,3%)	NA [13,21; NA]	5,01 [3,04; 8,26] p<0,0001	2,49 [1,86; 3,32] p<0,0001	37,60% [26,90%; 48,30%] p<0,0001	4,12 [2,80; 6,06] p<0,0001
ATT ^c	78/124 (62,9%)	0,64 [0,43; 2,07]	39/174 (22,4%)	NA [15,05; NA]	5,89 [3,54; 9,81] p<0,0001	2,81 [2,07; 3,83] p<0,0001	41,00% [30,00%; 51,00%] p<0,0001	4,42 [2,98; 6,55] p<0,0001
Multivariable Regression ^d	78/124 (62,9%)	0,64 [0,43; 2,07]	44/174 (25,3%)	NA [13,21; NA]	9,62 [4,58; 20,16] p<0,0001	4,18 [0,89; 19,58] p=0,0686	39,00% [24,00%; 53,00%] p<0,0001	6,96 [4,15; 11,67] p<0,0001
Neurotoxizität - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	35,27 [4,67; 266,12] p<0,0001	29,47 [4,02; 216,18] p=0,0009	16,40% [9,70%; 23,10%] p<0,0001	29,59 [3,98; 220,08] p=0,0009
ATT ^c	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	8,23 [2,81; 24,13] p=0,0001	7,01 [2,52; 19,46] p=0,0002	14,00% [7,00%; 21,00%] p<0,0001	6,94 [2,43; 19,80] p=0,0003

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
Multivariable Regression ^d	21/124 (16,9%)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	72,54 [7,07; 744,19] p=0,0003	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	58,54 [6,10; 562,03] p=0,0004
Neurotoxizität - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	16/124 (12,9%)	8,31 [8,31; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	6,30 [2,05; 19,33] p=0,0003	5,61 [1,92; 16,38] p=0,0016	10,60% [4,30%; 16,90%] p=0,0010	6,71 [2,11; 21,36] p=0,0013
ATT ^c	16/124 (12,9%)	8,31 [8,31; NA]	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	4,36 [1,63; 11,66] p=0,0034	3,92 [1,55; 9,91] p=0,0038	10,00% [3,00%; 16,00%] p=0,0036	4,32 [1,63; 11,46] p=0,0033
Multivariable Regression ^d	16/124 (12,9%)	8,31 [8,31; NA]	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	8,52 [1,88; 38,71] p=0,0055	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	6,88 [1,64; 28,82] p=0,0083

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wird</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>								

Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschten Ereignisse - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Neurotoxizität - Jeglichen Unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 78 Ereignisse (62,9%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (25,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,01 [3,04; 8,26]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,49 [1,86; 3,32]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=37,60% [26,90%; 48,30%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,64 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=4,12 [2,80; 6,06]; $p<0,0001$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 78 Ereignisse (62,9%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (22,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,89 [3,54; 9,81]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,81 [2,07; 3,83]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=41,00% [30,00%; 51,00%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,64 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=4,42 [2,98; 6,55]; $p<0,0001$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 78 Ereignisse (62,9%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (25,3%). Für das Odds Ratio (OR=9,62 [4,58; 20,16]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=39,00% [24,00%; 53,00%]; $p<0,0001$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,64 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=6,96 [4,15; 11,67]; $p<0,0001$).

Neurotoxizität - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Neurotoxizität - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 21 Ereignisse (16,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=35,27 [4,67; 266,12]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=29,47 [4,02; 216,18]; $p=0,0009$) und die Risikodifferenz (RD=16,40% [9,70%; 23,10%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=29,59 [3,98; 220,08]; $p=0,0009$).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Neurotoxizität - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 21 Ereignisse (16,9%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=8,23

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

[2,81; 24,13]; $p=0,0001$), das Relative Risiko ($RR=7,01$ [2,52; 19,46]; $p=0,0002$) und die Risikodifferenz ($RD=14,00\%$ [7,00%; 21,00%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes ($HR=6,94$ [2,43; 19,80]; $p=0,0003$).

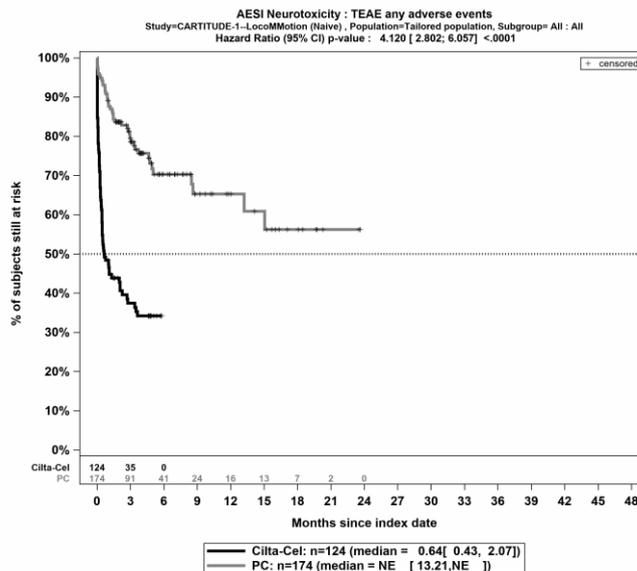
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Neurotoxizität - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 21 Ereignisse (16,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,6%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=72,54$ [7,07; 744,19]; $p=0,0003$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes ($HR=58,54$ [6,10; 562,03]; $p=0,0004$).

Neurotoxizität - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Neurotoxizität - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 16 Ereignisse (12,9%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio ($OR=6,30$ [2,05; 19,33]; $p=0,0003$), das Relative Risiko ($RR=5,61$ [1,92; 16,38]; $p=0,0016$) und die Risikodifferenz ($RD=10,60\%$ [4,30%; 16,90%]; $p=0,0010$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,31 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes ($HR=6,71$ [2,11; 21,36]; $p=0,0013$).

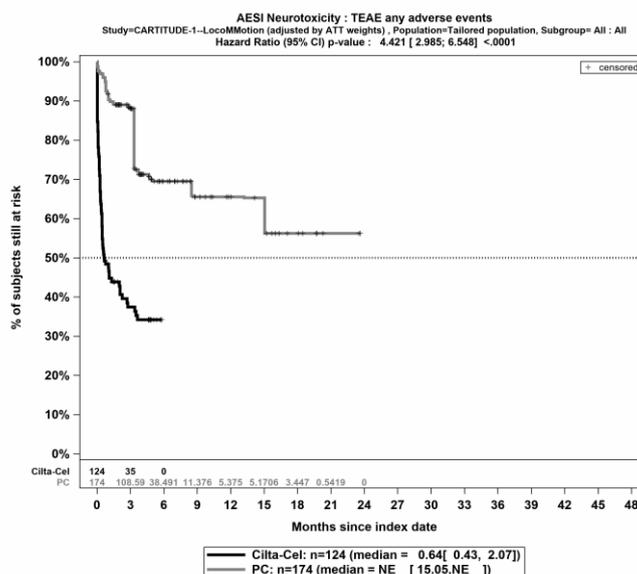
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Neurotoxizität - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 16 Ereignisse (12,9%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (3,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio ($OR=4,36$ [1,63; 11,66]; $p=0,0034$), das Relative Risiko ($RR=3,92$ [1,55; 9,91]; $p=0,0038$) und die Risikodifferenz ($RD=10,00\%$ [3,00%; 16,00%]; $p=0,0036$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,31 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes ($HR=4,32$ [1,63; 11,46]; $p=0,0033$).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Neurotoxizität - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 16 Ereignisse (12,9%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,3%). Für das Odds Ratio ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=8,52$ [1,88; 38,71]; $p=0,0055$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,31 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes ($HR=6,88$ [1,64; 28,82]; $p=0,0083$).



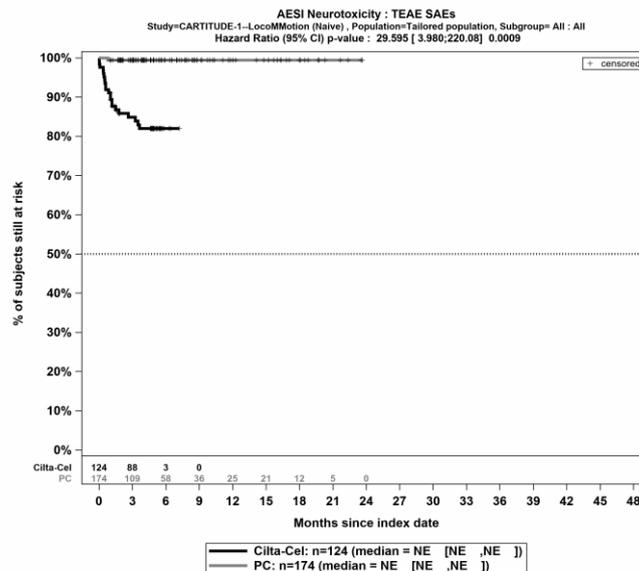
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-478: Kaplan-Meier Kurven für *Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschten Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



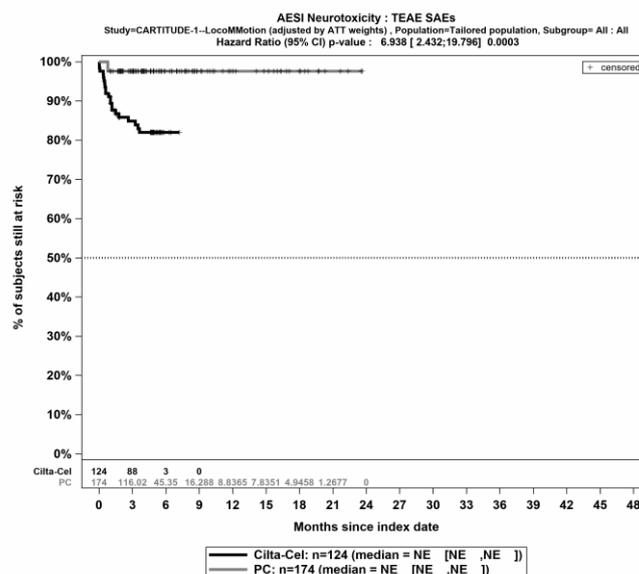
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-479: Kaplan-Meier Kurven für *Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschten Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



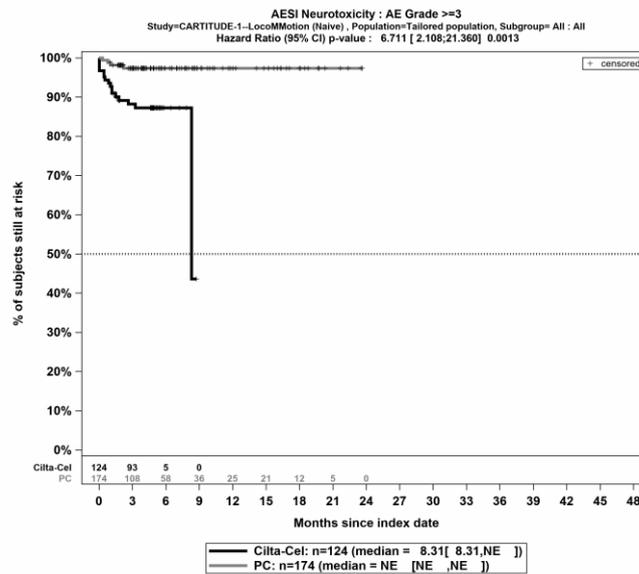
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-480: Kaplan-Meier Kurven für *Neurotoxizität - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



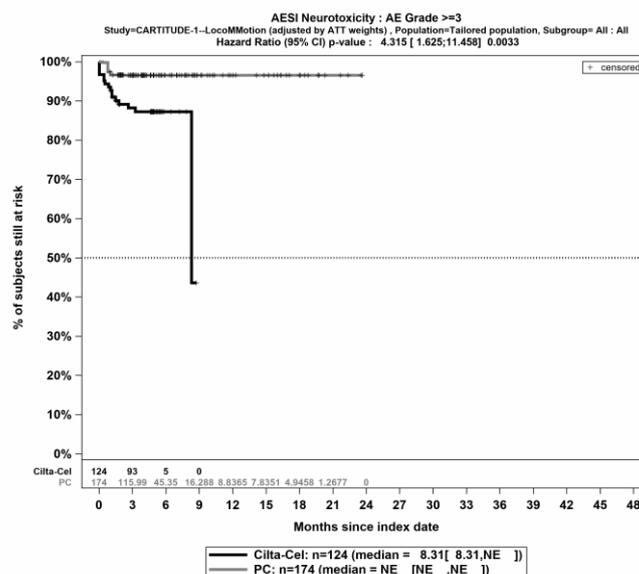
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-481: Kaplan-Meier Kurven für *Neurotoxizität - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-482: Kaplan-Meier Kurven für Neurotoxizität - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-483: Kaplan-Meier Kurven für Neurotoxizität - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Tumorlysesyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	2/124 (1,6%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,15; 5,68] p=0,9414	0,94 [0,16; 5,52] p=0,9413	-0,10% [-3,10%; 2,80%] p=0,9409	0,94 [0,16; 5,64] p=0,9489
ATT ^c	2/124 (1,6%)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,11; 3,01] p=0,5079	0,58 [0,11; 2,95] p=0,5087	-1,00% [-4,00%; 2,00%] p=0,4833	0,58 [0,11; 3,03] p=0,5210
Multivariable Regression ^d	2/124 (1,6%)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^f	1,26 [0,18; 9,02] p=0,8111	0,00% [-23,00%; 23,00%] p=0,9759	NA [NA; NA] p=NA ^f
Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	2/124 (1,6%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	1,60% [-0,60%; 3,80%] p=0,1539	NA [NA; NA] NA ^f

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

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ATT ^c	2/124 (1,6%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	4,00% [-12,00%; 20,00%] p=0,6277	NA [NA; NA] NA ^f
Multivariable Regression ^d	2/124 (1,6%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	1,00% [-25,00%; 28,00%] p=0,9107	NA [NA; NA] NA ^e
Tumorlysesyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	2/124 (1,6%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	1,60% [-0,60%; 3,80%] p=0,1539	NA [NA; NA] NA ^e
ATT ^c	2/124 (1,6%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	4,00% [-12,00%; 20,00%] p=0,6277	NA [NA; NA] NA ^e
Multivariable Regression ^d	2/124 (1,6%)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA ^e	1,00% [-25,00%; 28,00%] p=0,9107	NA [NA; NA] NA ^e

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da in einem Arm keine Ereignisse auftreten.</p> <p>f: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wird.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>								

Tumorlysesyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Tumorlysesyndrom - Jegliche Unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,6%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (1,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,16; 5,64]; p=0,9489).

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Tumorlysesyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,6%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,9%). 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=0,58 [0,11; 3,03]; p=0,5210).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Tumorlysesyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,6%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (1,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9999).

Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,6%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,6%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

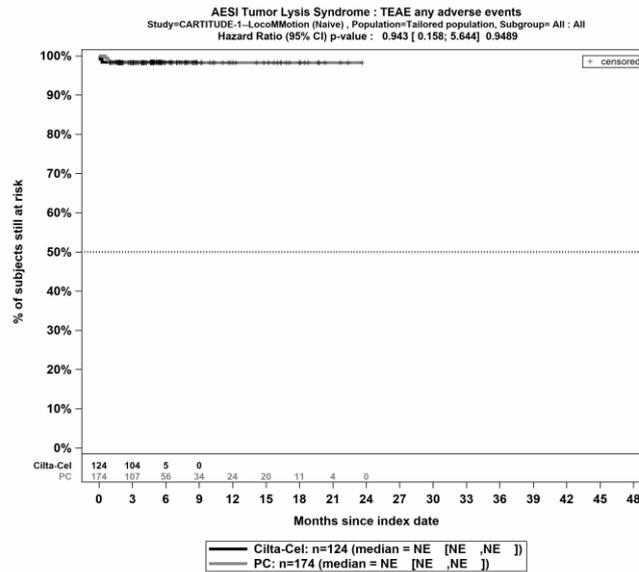
Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,6%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Tumorlysesyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) - CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Tumorlysesyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,6%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

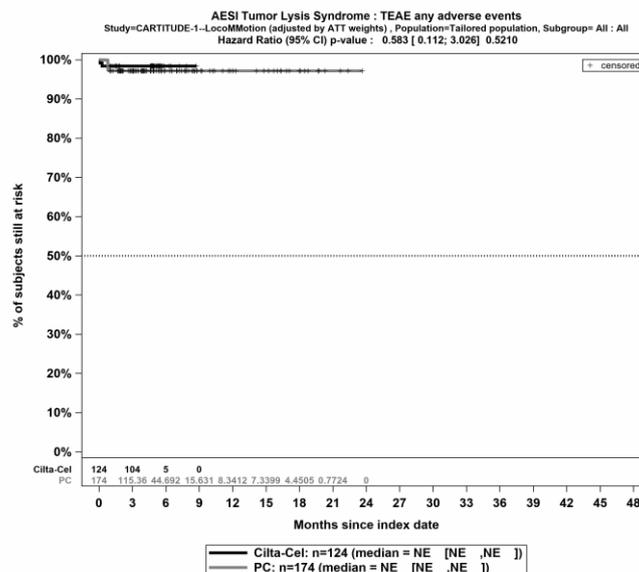
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Tumorlysesyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,6%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Tumorlysesyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,6%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.



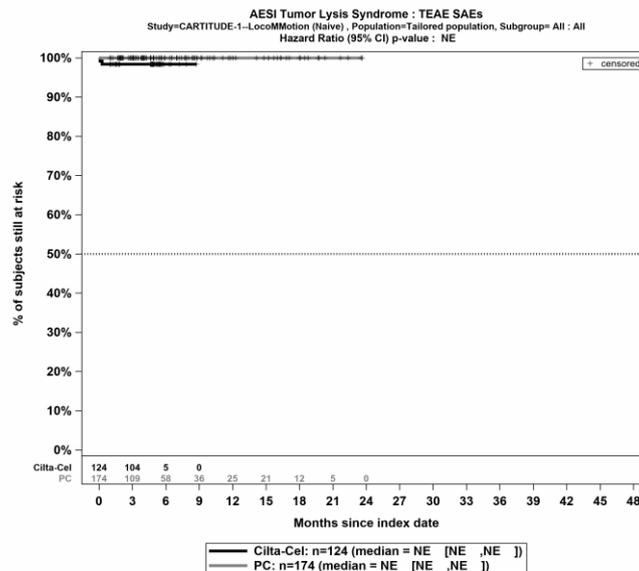
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-484: Kaplan-Meier Kurven für *Tumorlysesyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



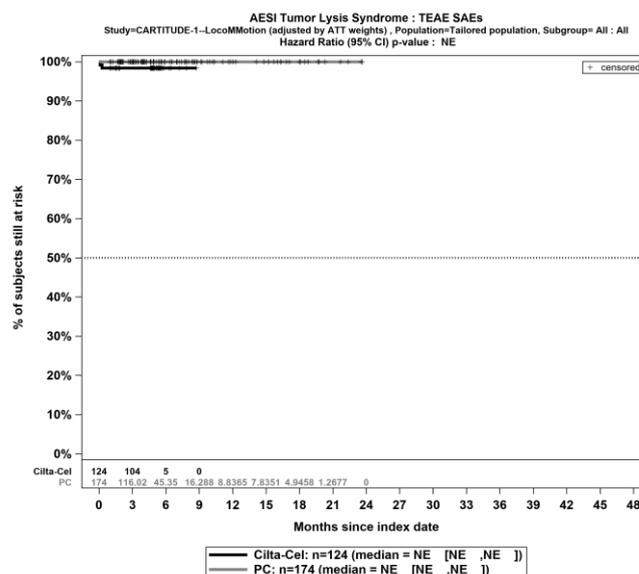
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-485: Kaplan-Meier Kurven für *Tumorlysesyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



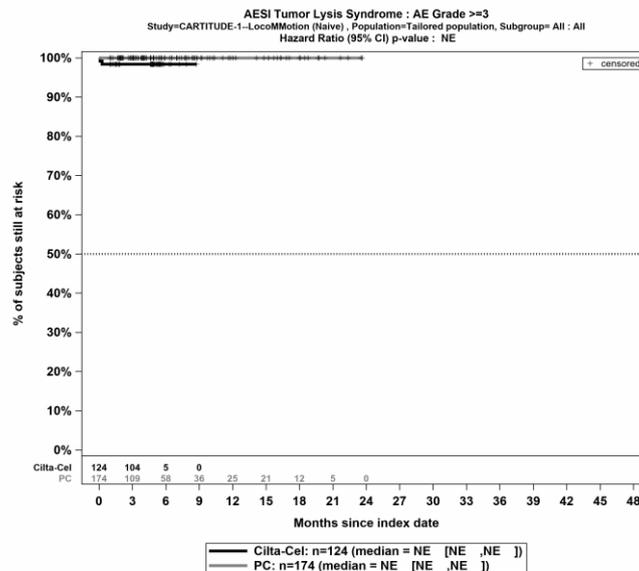
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-486: Kaplan-Meier Kurven für *Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



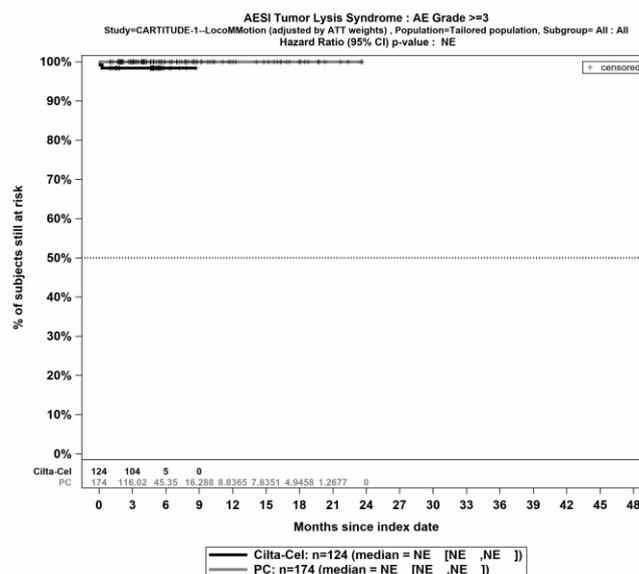
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-487: Kaplan-Meier Kurven für *Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-488: Kaplan-Meier Kurven für *Tumorlysesyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-489: Kaplan-Meier Kurven für *Tumorlysesyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschten Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Vergleichende Analyse

Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschten Ereignisse								
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion								
Naive Analyse ^b	15/124 (12,1%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	28,22 [NA; NA]	2,04 [0,90; 4,61] p=0,0821	1,91 [0,91; 4,02] p=0,0870	5,80% [-1,00%; 12,60%] p=0,0952	0,33 [0,13; 0,82] p=0,0181
ATT ^c	15/124 (12,1%)	NA [NA; NA]	5/174 (3,0%)	28,22 [13,40; NA]	4,42 [1,59; 12,28] p=0,0044	4,01 [1,52; 10,53] p=0,0049	9,00% [3,00%; 15,00%] p=0,0046	0,41 [0,12; 1,41] p=0,1560
Multivariable Regression ^d	15/124 (12,1%)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3%)	28,22 [NA; NA]	2,02 [0,65; 6,27] p=0,2218	NA [NA; NA] NA ^e	NA% [NA%; NA%] NA ^e	0,17 [0,04; 0,69] p=0,0138

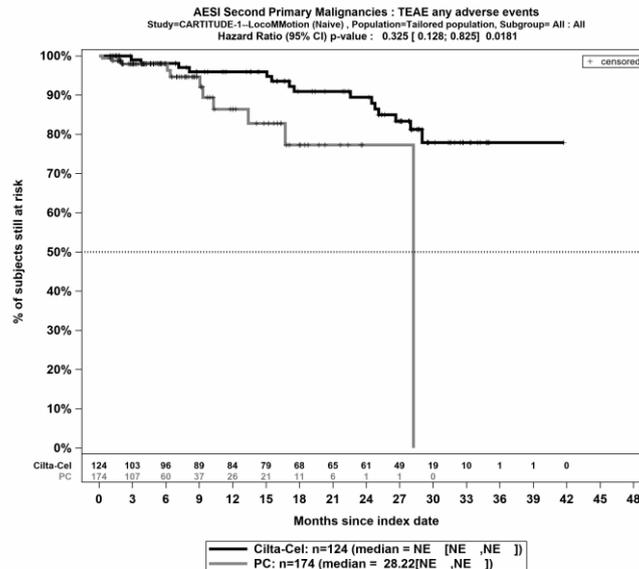
Endpunkt	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik								
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>c: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>d: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>e: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wird</p> <p>Abkürzungen: ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>								

CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 15 Ereignisse (12,1%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (6,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 28,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,33 [0,13; 0,82]; p=0,0181).

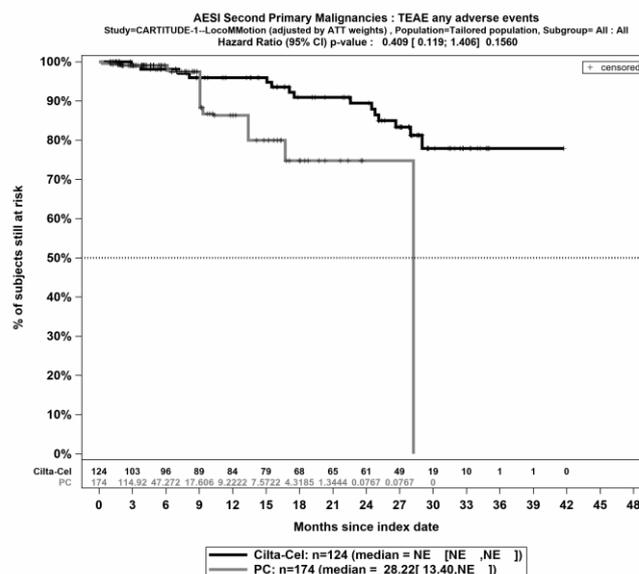
Im mittels Propensity Score basierter Gewichtung (ATT-Ansatz) adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 15 Ereignisse (12,1%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,42 [1,59; 12,28]; p=0,0044), das Relative Risiko (RR=4,01 [1,52; 10,53]; p=0,0049) und die Risikodifferenz (RD=9.00% [3.00%; 15.00%]; p=0,0046) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 28,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,12; 1,41]; p=0,1560).

Im mittels multivariabler Regression adjustierten indirekten Vergleich zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschten Ereignisse im Behandlungsarm 15 Ereignisse (12,1%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (6,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 28,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,17 [0,04; 0,69]; p=0,0138).



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-490: Kaplan-Meier Kurven für *Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschten Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-491: Kaplan-Meier Kurven für *Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschten Ereignisse* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.4.4 Unerwünschte Ereignisse mit fatalem Verlauf

In der Studie CARTITUDE-1 mit insgesamt 39 Todesfällen wurden 23 Todesfälle nach unerwünschten Ereignissen beobachtet, wobei dies auch Patienten umfasst, die keine Infusion mit Ciltacel erhalten haben, und unerwünschte Ereignisse, die nicht unter Behandlung auftraten (treatment-emergent gemäß Studienprotokoll Definition). Bei Patienten, welche die Infusion mit Ciltacel erhalten haben, wurden bis Tag 100 nach Infusion zwei unerwünschte Ereignisse mit fatalem Verlauf berichtet. Dabei handelte es sich um ein Zytokin-Freisetzungssyndrom und eine Infektion (Sepsis). Nach Tag 100 nach Infusion traten vier weitere unerwünschte Ereignisse mit fatalem Verlauf auf, die berichtet werden, da es sich um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse handelt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4). Hierbei handelt es sich um zwei Infektionen (septischer Schock und Lungenabszess), eine respiratorische Insuffizienz und eine Neurotoxizität. Sieben weitere unerwünschte Ereignisse mit fatalem Verlauf traten bei Patienten auf, welche die Infusion mit Ciltacel nicht erhalten haben. Zehn weitere unerwünschte Ereignisse mit fatalem Verlauf, bei denen es sich nicht um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse handelt, traten nach Tag 100 auf und wurden entsprechend der präspezifizierten Reporting-Vorschriften nicht als unter Behandlung auftretend (treatment-emergent) klassifiziert. Detailinformationen auf Ebene der SOC und PT können Tabelle 4-113 entnommen werden.

In der Studie LocoMMotion mit insgesamt 91 Todesfällen wurden unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie 19 unerwünschte Ereignisse mit fatalem Verlauf berichtet, welche 16 Patienten betrafen. Zwei Patienten waren zeitgleich von zwei bzw. drei unerwünschten Ereignissen betroffen. Die Betrachtung beschränkt sich auf unerwünschte Ereignisse, die unter der ersten Therapie im Rahmen der Studie LocoMMotion auftraten (treatment-emergent). Zu den übrigen 75 Todesfällen zählen neben Tod aufgrund von Krankheitsprogression auch unerwünschte Ereignisse mit fatalem Verlauf, die mehr als 30 Tage nach Therapieende bzw. nach Initiation einer nachfolgenden Therapie eintraten. Detailinformationen auf Ebene der SOC und PT können Tabelle 4-113 entnommen werden.

Tabelle 4-113: Detailinformationen auf Ebene der SOC und PT zu unerwünschten Ereignissen mit fatalem Verlauf nach Behandlung mit Ciltacel (Studie CARTITUDE-1)

SOC	PT	Anzahl der Patienten
Jegliche unerwünschten Ereignisse mit fatalem Verlauf (infundierte Patienten, bis Tag 100 nach Infusion)		
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis	1
Zusätzliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit fatalem Verlauf (infundierte Patienten, nach Tag 100 nach Infusion)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Septischer Schock	1

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

	Lungenabszess	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Respiratorische Insuffizienz	1
Neurologische Erkrankungen	Neurotoxizität	1
Zusätzliche jegliche unerwünschten Ereignisse mit fatalem Verlauf (nicht infundierte Patienten; gesamter Beobachtungszeitraum)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Herz- und Atemstillstand	1
	Akute respiratorische Insuffizienz	1
	Hypoxie	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauch aufgetrieben	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkalzämie	1
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Subdurales Hämatom	1
Zusätzliche jegliche unerwünschten Ereignisse mit fatalem Verlauf (infundierte Patienten; nach Tag 100 nach Infusion)		
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Akute myeloische Leukemie	3
	Myelodysplastisches Syndrom	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Respiratorische Insuffizienz	3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Septischer Schock	1
	Pneumonie	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Aszites	1
Abkürzungen: PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)		

Tabelle 4-114:Detailinformationen auf Ebene der SOC und PT zu unerwünschten Ereignissen mit fatalem Verlauf unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (Studie LocoMMotion)

SOC	PT	Anzahl der Patienten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis	4

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

	Neutropenische Sepsis	1 ^a
	Pneumonie durch Pseudomonas	1
	Pneumonie	2 ^b
	Clostridieninfektion	1
	Pneumonie durch Bakterien	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	1 ^a
Herzerkrankungen	Tachyarrhythmia	1 ^a
	Herzstillstand	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinalblutung	1
Erkrankungen des Nervensystems	Rückenmarkskompression	1 ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	2
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenversagen	1
a: Ein Patient war von drei unerwünschten Ereignissen zeitgleich betroffen. b: Ein Patient war von zwei unerwünschten Ereignissen zeitgleich betroffen. Abkürzungen: PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)		

4.3.2.2.3.5 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.**

4.3.2.2.3.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die zu der emulierten Zielstudie durchgeführten Subgruppenanalysen werden die in der Tabelle 4-115 aufgeführten Effektmodifikatoren herangezogen. Aus diesen Effektmodifikatoren ergibt sich die in Tabelle 4-115 dargestellte Matrix der Interaktionsterme der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Die Darstellung der Subgruppen erfolgt für die naive vergleichende Analyse. Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen wird in Abschnitt 4.2.5.6.3.1 detailliert aufgeführt. Die Subgruppenanalysen werden für Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

Tabelle 4-115: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Gesamtüberleben				
Naive Analyse	○	○	○	○
Progressionsfreies Überleben				
Naive Analyse	○	○	○	○
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls				
Naive Analyse	○	○	○	○
Gesamtansprechrates (≥PR)				
Naive Analyse	○	○	○	○
Sehr gutes partielles Ansprechen (≥VGPR)				
Naive Analyse	○	○	○	○
Vollständiges Ansprechen (≥CR)				
Naive Analyse	○	○	○	○
Stringentes vollständiges Ansprechen (= sCR)				
Naive Analyse	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Ansprechen				
Naive Analyse	○	○	○	○
Dauer des Ansprechens				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Fatigue - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Fatigue - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	n.d.
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Schmerz - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Insomnie - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	n.d.
Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	n.d.
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Obstipation - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Obstipation - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	n.d.	○	n.d.
Obstipation - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	n.d.
Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	n.d.
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation)				
Naive Analyse	○	○	○	○
Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation)				
Naive Analyse	○	○	○	○
Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation)				
Naive Analyse	○	○	○	○
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	n.d.
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	n.d.
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	n.d.	○	n.d.

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	○	○	○
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	○	n.d.	○	n.d.
Jegliche Unerwünschte Ereignisse				
Naive Analyse	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Naive Analyse	○	○	○	○
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3)				
Naive Analyse	○	○	○	○
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT				
Naive Analyse	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT				
Naive Analyse	○	○	○	○
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) Detaildarstellung nach SOC und PT				
Naive Analyse	○	○	○	○

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
<p>• A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MCID: Minimal Clinically Important Difference; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6, 12, 13)</p>				

4.3.2.2.3.5.2 Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-116 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die Ergebnisse der Interaktionstests sind für die emulierte Zielstudie zu den folgenden Endpunkten dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - PFS
 - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls
 - Ansprechrate
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen
 - Dauer des Ansprechens
 - EQ-5D VAS
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
 - EORTC QLQ-MY20 Items der Symptomskalen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen
 - EORTC QLQ-MY20 Items der Funktionsskalen
- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt EQ-5D VAS werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um \geq Schwellenwert 15 Punkte aufgeführt. Für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und Funktionsskalen und EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen und Funktionsskalen werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte aufgeführt.

Für den Endpunkt zur Verträglichkeit werden Interaktionstests für die jeweilige Kategorie für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, für die signifikanten SOC und signifikante PT sowie für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aufgeführt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-G werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Tabelle 4-116 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Gesamtüberleben				
Naive Analyse	p=0,9179	p=0,9336	p=0,0784	p=0,0230
Progressionsfreies Überleben				
Naive Analyse	p=0,4942	p=0,7136	p=0,4680	p=0,0690
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls				
Naive Analyse	p=0,7923	p=0,7657	p=0,3027	p=0,0091
Gesamtansprechrates (≥PR)				
Naive Analyse	p=0,7855	p=0,4425	p=0,8133	p=0,2425
Sehr gutes partielles Ansprechen (≥VGPR)				
Naive Analyse	p=0,7774	p=0,2282	p=0,4455	p=0,1084
Vollständiges Ansprechen (≥CR)				
Naive Analyse	p=0,2154	NA	p=0,4996	p=0,5786
Stringentes vollständiges Ansprechen (= sCR)				
Naive Analyse	NA	NA	NA	NA
Zeit bis zum ersten Ansprechen				
Naive Analyse	p=0,4753	p=0,0983	p=0,4916	p=0,5945
Dauer des Ansprechens				
Naive Analyse	p=0,0293	p=0,7333	p=0,4959	p=0,0044

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte				
Naive Analyse	p=0,6710	p=0,0893	p=0,9465	p=0,0484
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte				
Naive Analyse	p=0,5240	p=0,0061	p=0,3395	p=0,5365
EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte				
Naive Analyse	p=0,8286	p=0,0396	p=0,8643	p=0,1207
EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte				
Naive Analyse	p=0,4700	p=0,3642	p=0,2062	p=0,8696
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7930	p=0,3008	p=0,8058	p=0,5484
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9904	p=0,9999	p=0,9910	p=0,9999
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7306	p=0,2434	p=0,1200	p=0,2208
Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7505	p=0,1749	p=0,2808	p=0,0329
Fatigue - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7834	p=0,5646	p=0,2886	p=0,0703

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,6697	p=0,1637	p=0,2745	p=0,0040
Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,3007	p=0,5819	p=0,7231	p=0,2816
Fatigue - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,3700	p=0,7109	p=0,2768	p=0,2456
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7630	p=0,5629	p=0,2724	p=0,7017
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9426	p=0,9935	p=0,5555	p=0,4381
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1399	p=0,6786	p=0,2178	p=0,4537
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9647	p=0,9478	p=0,7837	p=0,9811
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7848	p=0,6312	p=0,6255	k.A.
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7943	p=0,9677	p=0,7780	p=0,7225

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9215	p=0,9405	p=0,3795	p=0,5405
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9630	p=0,1124	p=0,1760	p=0,2481
Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9769	p=0,4959	p=0,8262	p=0,4181
Schmerz - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7156	p=0,9996	p=0,4196	p=0,0977
Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,2411	p=0,3497	p=0,6403	p=0,5940
Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,0303	p=0,9526	p=0,5092	p=0,1152
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7982	p=0,7122	p=0,0215	p=0,5182
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,3156	p=0,8192	p=0,9169	p=0,2528
Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,6713	p=0,4289	p=0,7499	p=0,2978

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,5522	p=0,6938	p=0,3329	p=0,0850
Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9613	p=0,9582	p=0,5484	p=0,6431
Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,4225	p=0,9999	p=0,4451	p=0,7008
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9005	p=0,4450	p=0,9154	p=0,6726
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,4573	p=0,3867	p=0,1367	p=0,3218
Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,4081	p=0,2356	p=0,7862	p=0,4685
Insomnie - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,6727	p=0,2517	p=0,0919	p=0,6053
Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,5934	p=0,1853	p=0,1477	k.A.
Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,0899	p=0,5950	p=0,0381	p=0,9825

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,2757	p=0,8215	p=0,8609	p=0,2852
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,5481	p=0,9993	p=0,9659	p=0,0759
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,6685	p=0,4230	p=0,8078	p=0,9588
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9958	p=0,8399	p=0,7516	p=0,4249
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1839	p=0,5190	p=0,7473	k.A.
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,4120	p=0,3539	p=0,2484	p=0,8601
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,3730	p=0,6014	p=0,7044	p=0,1035
Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,8626	p=0,2079	p=0,4838	p=0,2524
Obstipation - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1197	p=0,3231	p=0,0706	p=0,7059

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Obstipation - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,6748	p=0,1712	p=0,2989	p=0,6220
Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9910	k.A.	p=0,9897	k.A.
Obstipation - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,8647	p=0,4825	p=0,5631	p=0,9644
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,0837	p=0,4696	p=0,8484	p=0,2940
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7678	p=0,7481	p=0,1685	p=0,4034
Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,5243	p=0,7119	p=0,0431	p=0,5237
Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,2905	p=0,9065	p=0,5605	p=0,1994
Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7950	p=0,9838	p=0,1688	k.A.
Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,6157	p=0,3020	p=0,9337	p=0,5605

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1802	p=0,9085	p=0,4084	p=0,1010
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1469	p=0,3663	p=0,8078	p=0,1615
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7525	p=0,4119	p=0,4339	p=0,7720
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1634	p=0,4061	p=0,6328	p=0,0909
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,6158	p=0,1495	p=0,3865	k.A.
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1662	p=0,7772	p=0,3853	p=0,7777
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,2734	p=0,0203	p=0,0622	p=0,8857
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,4738	p=0,1578	p=0,4226	p=0,8278
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,2450	p=0,1174	p=0,0813	p=0,8225

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1631	p=0,9365	p=0,7181	p=0,3538
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,4182	p=0,2626	p=0,1483	p=0,7255
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,3585	p=0,8585	p=0,7835	p=0,9999
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,6816	p=0,9993	p=0,4678	p=0,0045
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,2596	p=0,7321	p=0,6843	p=0,8865
Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,4881	p=0,9313	p=0,4290	p=0,0065
Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,8949	p=0,5393	p=0,0088	p=0,1165
Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9362	p=0,3754	p=0,9871	p=0,1243
Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,5629	p=0,8517	p=0,0343	p=0,3369

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,8573	p=0,1007	p=0,5393	p=0,0093
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation)				
Naive Analyse	p=0,6949	p=0,9069	p=0,1283	p=0,5406
Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9656	p=0,1341	p=0,2498	p=0,0066
Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation)				
Naive Analyse	p=0,8013	p=0,5123	p=0,5930	p=0,6372
Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,2627	p=0,3520	p=0,7990	p=0,0773
Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation)				
Naive Analyse	p=0,7383	p=0,5555	p=0,5365	p=0,1930
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,6103	p=0,1024	p=0,9235	p=0,3312
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,4364	p=0,5402	p=0,8465	p=0,4855
Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1897	p=0,2026	p=0,7421	p=0,1606

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9802	p=0,9305	p=0,4725	p=0,4361
Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,2921	p=0,1299	p=0,5409	p=0,1025
Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1599	p=0,7137	p=0,4801	p=0,5107
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,0799	p=0,2103	p=0,4254	p=0,9538
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,3227	p=0,3958	p=0,9306	p=0,7867
Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,0223	p=0,7776	p=0,4887	p=0,4597
Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,0961	p=0,5937	p=0,4904	p=0,9551
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1078	p=0,8131	p=0,1147	p=0,9903
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7739	p=0,4186	p=0,1869	p=0,9239

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,3655	p=0,3210	p=0,2148	p=0,5827
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,0787	p=0,9353	p=0,7934	p=0,5984
Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,4451	p=0,3642	p=0,6029	p=0,1675
Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,4714	p=0,7168	p=0,2332	p=0,9984
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,5305	p=0,9946	p=0,1698	p=0,5593
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,5218	p=0,2384	p=0,9908	k.A.
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1920	p=0,8404	p=0,2777	p=0,9951
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,0312	p=0,4011	p=0,2100	p=0,4407
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9567	p=0,3068	p=0,4109	p=0,7812

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,0619	p=0,2398	p=0,1398	p=0,0890
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7399	p=0,9999	p=0,9921	k.A.
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,4076	p=0,7708	p=0,9025	p=0,0367
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7855	p=0,5788	p=0,7632	p=0,8713
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7830	p=0,8581	p=0,6643	p=0,3521
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,8508	p=0,8357	p=0,7008	p=0,6586
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,5356	p=0,9663	p=0,2669	p=0,8086
Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,6091	p=0,6750	p=0,5994	p=0,3185
Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9916	k.A.	p=0,4898	k.A.

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,3170	p=0,1450	p=0,2584	p=0,4773
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,3107	p=0,1321	p=0,4625	p=0,7721
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=1,0000	p=0,2143	p=0,2444	p=0,2480
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,5280	p=0,1966	p=0,8921	p=0,9307
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,8611	p=0,2274	p=0,9581	p=0,5011
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7883	p=0,2168	p=0,9021	p=0,9679
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,7504	p=0,4585	p=0,5773	p=0,5346
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,9420	p=0,3816	p=0,3816	p=0,6262
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,6153	p=0,5405	p=0,9967	p=0,8746

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,8926	p=0,4592	p=0,1566	p=0,8045
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,5936	p=0,4047	p=0,3273	p=0,1195
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte				
Naive Analyse	p=0,1863	k.A.	p=0,7144	k.A.
Jegliche Unerwünschten Ereignisse				
Naive Analyse	p=0,5159	p=0,2970	p=0,9332	p=0,2171
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Naive Analyse	p=0,8077	p=0,7254	p=0,7973	p=0,3360
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3)				
Naive Analyse	p=0,9621	p=0,9823	p=0,1142	p=0,1333
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Naive Analyse	p=0,5151	p=0,5430	p=0,9332	p=0,1093
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie				
Naive Analyse	p=0,4847	p=0,6357	p=0,1651	p=0,4873
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Febrile Neutropenie				
Naive Analyse	p=0,2870	p=0,9970	p=0,9886	p=0,9999

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Hypofibrinogenämie				
Naive Analyse	p=1,0000	p=1,0000	p=0,9999	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie				
Naive Analyse	p=0,2496	p=0,8701	p=0,7733	p=0,8411
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Lymphopenie				
Naive Analyse	p=0,8253	p=0,1616	p=0,6128	p=0,2585
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie				
Naive Analyse	p=0,9703	p=0,7546	p=0,4656	p=0,3147
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie				
Naive Analyse	p=0,8811	p=0,7063	p=0,4303	p=0,8815
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Herzerkrankungen				
Naive Analyse	p=0,6710	p=0,6867	p=0,7181	p=0,7817
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Herzerkrankungen: Sinustachykardie				
Naive Analyse	p=0,9999	p=1,0000	p=0,9999	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Augenerkrankungen				
Naive Analyse	p=0,5927	p=0,9884	p=0,4084	p=0,4123
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Naive Analyse	p=0,1122	p=0,6677	p=0,3886	p=0,4122

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz				
Naive Analyse	p=0,7953	p=0,4674	p=0,8970	p=0,8627
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation				
Naive Analyse	p=0,8308	p=0,7313	p=0,0600	p=0,2209
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö				
Naive Analyse	p=0,6976	p=0,2132	p=0,7835	p=0,1434
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit				
Naive Analyse	p=0,1172	p=0,3320	p=0,9908	p=0,6318
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen				
Naive Analyse	p=0,7937	p=0,3695	p=0,4416	p=0,9494
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Naive Analyse	p=0,5353	p=0,8735	p=0,6129	p=0,5375
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Schmerzen an der Katheterstelle				
Naive Analyse	p=0,9998	p=1,0000	p=1,0000	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Schüttelfrost				
Naive Analyse	p=0,9880	p=0,9999	p=0,9912	p=0,9758
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung				
Naive Analyse	p=0,1935	p=0,4522	p=0,7511	p=0,2439

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher				
Naive Analyse	p=0,1161	p=0,4229	p=0,5316	p=0,2915
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fieber				
Naive Analyse	p=0,9161	p=0,7650	p=0,2192	p=0,1094
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Immunsystems				
Naive Analyse	p=0,4925	p=0,6964	p=0,9845	p=0,8659
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Immunsystems: Zytokin-Freisetzungssyndrom				
Naive Analyse	p=0,9999	p=1,0000	p=0,9999	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Immunsystems: Hypogammaglobulinämie				
Naive Analyse	p=0,9999	p=1,0000	p=0,9999	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Naive Analyse	p=0,5000	p=0,4764	p=0,9642	p=0,4817
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie				
Naive Analyse	p=0,7725	p=0,4631	p=0,1739	p=0,9846
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Rhinovirusinfektion				
Naive Analyse	p=0,9999	p=1,0000	p=1,0000	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Infektion der oberen Atemwege				
Naive Analyse	p=0,9812	p=0,9999	p=0,3372	p=0,9999

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Naive Analyse	p=0,3232	p=0,4267	p=0,4839	p=0,4692
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Untersuchungen				
Naive Analyse	p=0,3014	p=0,3578	p=0,9220	p=0,6202
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht				
Naive Analyse	p=0,3918	p=0,9998	p=0,6005	p=0,9999
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht				
Naive Analyse	p=0,9894	p=0,9999	p=0,9884	p=0,9999
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Untersuchungen: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht				
Naive Analyse	p=0,9998	p=1,0000	p=0,9999	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Untersuchungen: Laktatdehydrogenase im Blut erhöht				
Naive Analyse	p=1,0000	p=1,0000	p=0,9999	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Untersuchungen: Gamma-Glutamyltransferase erhöht				
Naive Analyse	p=0,9144	p=0,9999	p=0,9910	p=0,9297
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Untersuchungen: International normalised ratio erhöht				
Naive Analyse	p=0,9999	p=1,0000	p=0,9997	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Naive Analyse	p=0,3857	p=0,5327	p=0,7182	p=0,3751

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetit vermindert				
Naive Analyse	p=0,6117	p=0,6088	p=0,9883	p=0,9872
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hyperglykämie				
Naive Analyse	p=0,9938	p=0,8285	p=0,9913	p=0,9999
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypalbuminämie				
Naive Analyse	p=0,9871	p=0,9998	p=0,9890	p=0,9999
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypokalzämie				
Naive Analyse	p=0,9866	p=0,9998	p=0,9883	p=0,9999
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypokaliämie				
Naive Analyse	p=0,2086	p=0,2970	p=0,9898	p=0,7239
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie				
Naive Analyse	p=0,9889	p=0,9999	p=0,9903	p=0,9999
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hyponatriämie				
Naive Analyse	p=0,9883	p=0,9999	p=0,9910	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypophosphatämie				
Naive Analyse	p=0,9879	p=0,9998	p=0,9895	p=0,9999
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Naive Analyse	p=0,4344	p=0,1611	p=0,0996	p=0,9225

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie				
Naive Analyse	p=0,2061	p=0,7770	p=0,6768	p=0,5513
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Muskuläre Schwäche				
Naive Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend				
Naive Analyse	p=0,9929	p=0,5667	p=0,9576	p=0,7313
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems				
Naive Analyse	p=0,9998	p=1,0000	p=0,9996	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerz in einer Extremität				
Naive Analyse	p=0,8975	p=0,9066	p=0,7443	p=0,1240
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Nervensystems				
Naive Analyse	p=0,6203	p=0,0848	p=0,3708	p=0,8468
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl				
Naive Analyse	p=0,1395	p=0,6374	p=0,0279	p=0,6259
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen				
Naive Analyse	p=0,6909	p=0,6057	p=0,5687	p=0,9998

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Nervensystems: Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom				
Naive Analyse	p=0,9999	p=1,0000	p=0,9999	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Psychiatrische Erkrankungen				
Naive Analyse	p=0,9045	p=0,3562	p=0,0351	p=0,2115
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit				
Naive Analyse	p=0,7369	p=0,1114	p=0,0605	p=0,2410
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Naive Analyse	p=0,0618	p=0,9662	p=0,7618	p=0,2009
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Naive Analyse	p=0,1229	p=0,6543	p=0,9130	p=0,3894
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten				
Naive Analyse	p=0,9826	p=0,8876	p=0,6367	p=0,9251
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Nasenverstopfung				
Naive Analyse	p=1,0000	p=1,0000	p=1,0000	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Rhinorrhö				
Naive Analyse	p=0,6661	p=0,8795	p=0,9944	p=1,0000
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Naive Analyse	p=0,4629	p=0,6252	p=0,5520	p=0,7969

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Gefäßerkrankungen				
Naive Analyse	p=0,0575	p=0,9131	p=0,8890	p=0,1963
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Gefäßerkrankungen: Hypertonie				
Naive Analyse	p=0,1737	p=0,2643	p=0,8417	p=0,7023
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Gefäßerkrankungen: Hypotonie				
Naive Analyse	p=0,9754	p=0,7398	p=0,9929	p=1,0000
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Febrile Neutropenie				
Naive Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Immunsystems				
Naive Analyse	p=0,6495	p=0,9999	p=0,9910	p=0,9999
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Immunsystems: Zytokin-Freisetzungssyndrom				
Naive Analyse	p=0,9999	p=1,0000	p=0,9998	p=1,0000
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Naive Analyse	p=0,1524	p=0,6470	p=0,9665	p=0,2242
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Nervensystems				
Naive Analyse	p=0,9175	p=0,9148	p=0,9908	p=0,4861
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Naive Analyse	p=0,2819	p=0,6390	p=0,4442	p=0,5899

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie				
Naive Analyse	p=0,8925	p=0,4747	p=0,5161	p=0,5790
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Febrile Neutropenie				
Naive Analyse	p=0,6719	p=0,9453	p=0,5963	p=1,0000
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie				
Naive Analyse	p=0,6210	p=0,6816	p=0,8621	p=0,6637
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Lymphopenie				
Naive Analyse	p=0,8615	p=0,2890	p=0,8701	p=0,1072
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie				
Naive Analyse	p=0,9407	p=0,2459	p=0,1955	p=0,2909
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie				
Naive Analyse	p=0,5590	p=0,9229	p=0,2175	p=0,9987
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung				
Naive Analyse	p=0,9936	p=1,0000	p=0,9950	p=0,9999
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Naive Analyse	p=0,5976	p=0,5140	p=0,7131	p=0,4598

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie				
Naive Analyse	p=0,5265	p=0,8989	p=0,9898	p=0,9899
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Untersuchungen				
Naive Analyse	p=0,5458	p=0,9999	p=0,4389	p=0,5352
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht				
Naive Analyse	p=0,9952	p=1,0000	p=0,9945	p=1,0000
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Untersuchungen: Gamma-Glutamyltransferase erhöht				
Naive Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Naive Analyse	p=0,3385	p=0,5738	p=0,9880	p=0,8120
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hyponatriämie				
Naive Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypophosphatämie				
Naive Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Erkrankungen des Nervensystems				
Naive Analyse	p=0,9532	p=0,9153	p=0,9920	p=0,3172
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) Detaildarstellung nach SOC und PT - Gefäßerkrankungen				
Naive Analyse	p=0,9925	p=0,4461	p=0,0514	p=0,9251

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse				
Naive Analyse	p=1,0000	p=1,0000	p=0,9999	p=1,0000
Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschten Ereignisse				
Naive Analyse	p=0,7634	p=0,2225	p=0,5827	p=0,8842
Tumorlysesyndrom - Jegliche Unerwünschten Ereignisse				
Naive Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Sekundär malignome - Jegliche Unerwünschten Ereignisse				
Naive Analyse	p=0,6966	p=0,3350	p=0,3068	p=0,5301
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Naive Analyse	p=0,9999	p=1,0000	p=0,9999	p=1,0000
Neurotoxizität - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse				
Naive Analyse	p=0,9903	p=0,9999	p=0,9921	k.A.
Tumorlysesyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Naive Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)				
Naive Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Neurotoxizität - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)				
Naive Analyse	p=0,4662	k.A.	p=0,9906	k.A.

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	ECOG-Performance-Status	ISS-Stadium
Analysemethodik				
Tumorlysesyndrom - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)				
Naive Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k.A.: keine Angabe; MCID: Minimal Clinically Important Difference; NA: nicht berechenbar; PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6, 12, 13)				

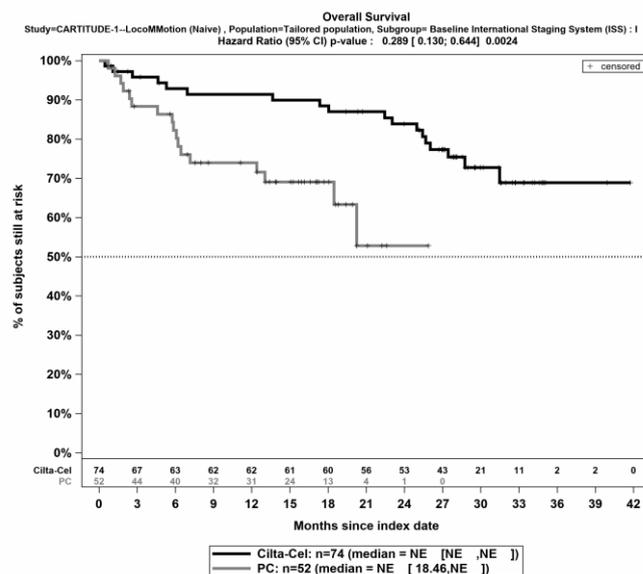
4.3.2.2.3.5.3 Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Mortalität

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Gesamtüberleben; Subgruppe: ISS-Stadium						
Naive Analyse ^b	I	18/74 (24,3%)	NA [NA; NA]	17/52 (32,7%)	NA [18,46; NA]	0,29 [0,13; 0,64] p=0,0024
	II	13/35 (37,1%)	NA [24,71; NA]	33/44 (75,0%)	8,28 [5,19; 10,94]	0,25 [0,12; 0,50] p<0,0001
	III	8/15 (53,3%)	14,55 [6,01; NA]	28/56 (50,0%)	14,19 [5,58; NA]	1,01 [0,46; 2,21] p=0,9876
<p>a: ITT-Population</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>						

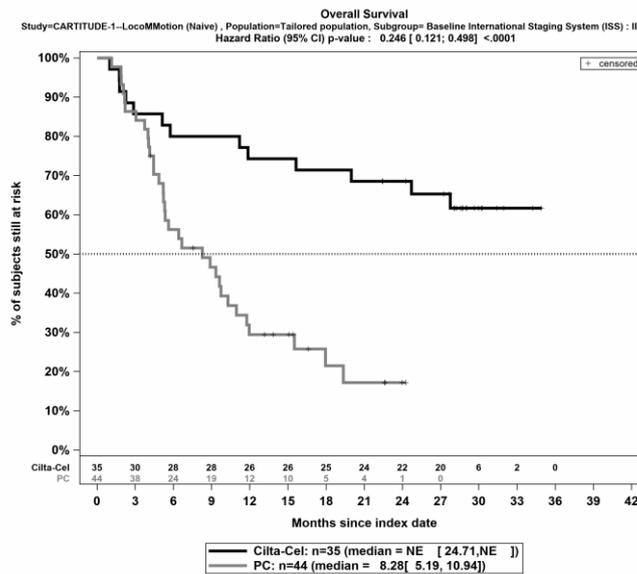
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Analyse der Subgruppe ISS-Stadium ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0230. In der Kategorie I zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,13; 0,64]; p=0,0024). In der Kategorie II zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,25 [0,12; 0,50]; p<0,0001). In der Kategorie III zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,46; 2,21]; p=0,9876). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



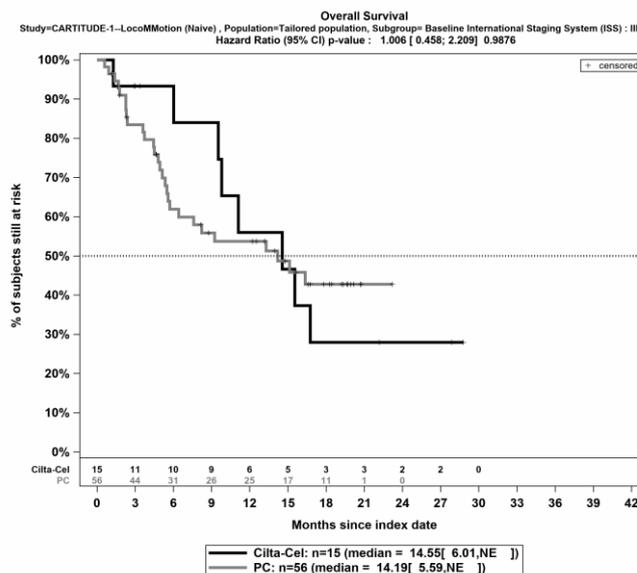
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-492: Kaplan-Meier Kurven für *Gesamtüberleben* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-493: Kaplan-Meier Kurven für *Gesamtüberleben* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-494: Kaplan-Meier Kurven für *Gesamtüberleben* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse

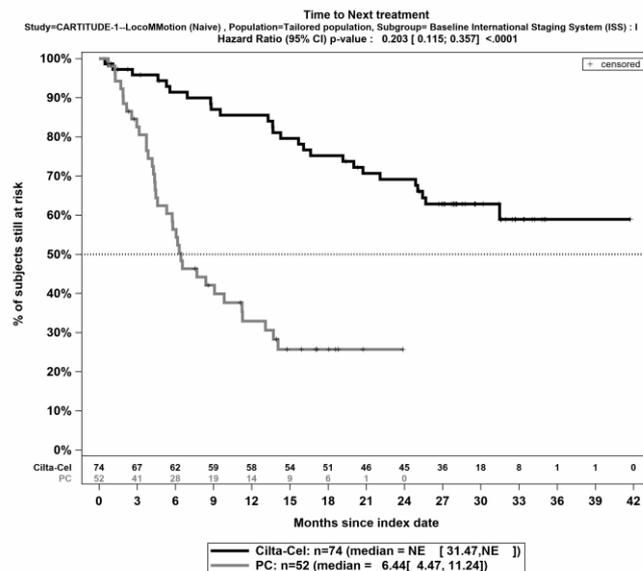
4.3.2.2.3.5.4 Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Morbidität

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls; Subgruppe: ISS-Stadium						
Naive Analyse ^b	I	26/74 (35,1%)	NA [31,47; NA]	36/52 (69,2%)	6,44 [4,47; 11,24]	0,20 [0,12; 0,36] p<0,0001
	II	18/35 (51,4%)	27,76 [14,39; NA]	41/44 (93,2%)	3,79 [2,76; 5,36]	0,18 [0,10; 0,34] p<0,0001
	III	10/15 (66,7%)	11,07 [6,01; 16,76]	40/56 (71,4%)	5,58 [4,14; 7,59]	0,72 [0,36; 1,44] p=0,3512
<p>a: ITT-Population</p> <p>b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>						

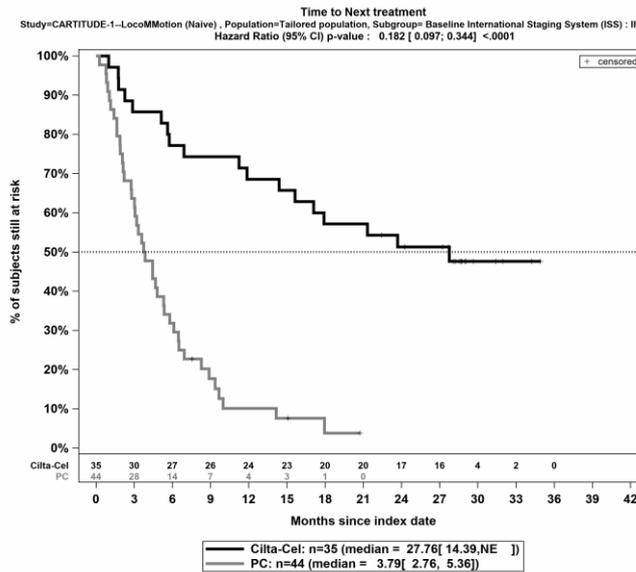
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls in der Analyse der Subgruppe ISS-Stadium ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0091. In der Kategorie I zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,20 [0,12; 0,36]; $p < 0,0001$). In der Kategorie II zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,18 [0,10; 0,34]; $p < 0,0001$). In der Kategorie III zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,36; 1,44]; $p = 0,3512$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



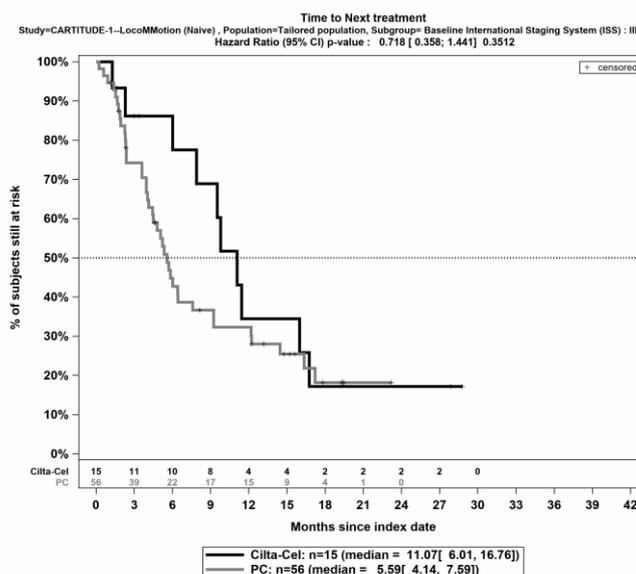
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-495: Kaplan-Meier Kurven für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-496: Kaplan-Meier Kurven für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-497: Kaplan-Meier Kurven für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Dauer des Ansprechens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Geschlecht						
Naive Analyse ^b	Männlich	28/59 (47,5%)	28,32 [17,08; NA]	12/29 (41,4%)	17,81 [7,39; NA]	0,54 [0,26; 1,12] p=0,0961
	Weiblich	19/44 (43,2%)	NA [14,36; NA]	18/25 (72,0%)	4,40 [3,32; 11,07]	0,22 [0,11; 0,44] p<0,0001
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: ISS-Stadium						
Naive Analyse ^b	I	23/63 (36,5%)	NA [25,73; NA]	10/21 (47,6%)	8,12 [4,47; NA]	0,33 [0,15; 0,74] p=0,0072
	II	16/30 (53,3%)	24,28 [14,36; NA]	8/10 (80,0%)	3,71 [1,22; 5,78]	0,14 [0,05; 0,39] p=0,0002
	III	8/10 (80,0%)	7,54 [2,99; 13,77]	8/16 (50,0%)	11,07 [3,52; NA]	1,30 [0,48; 3,49] p=0,6013
a: ITT-Population						

b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen

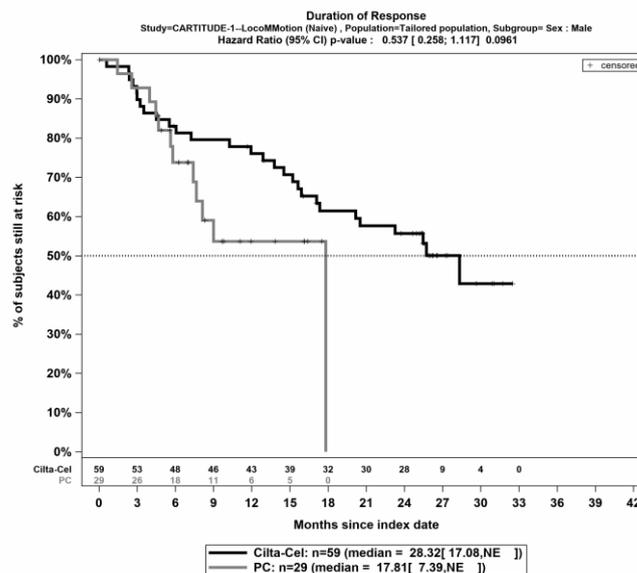
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

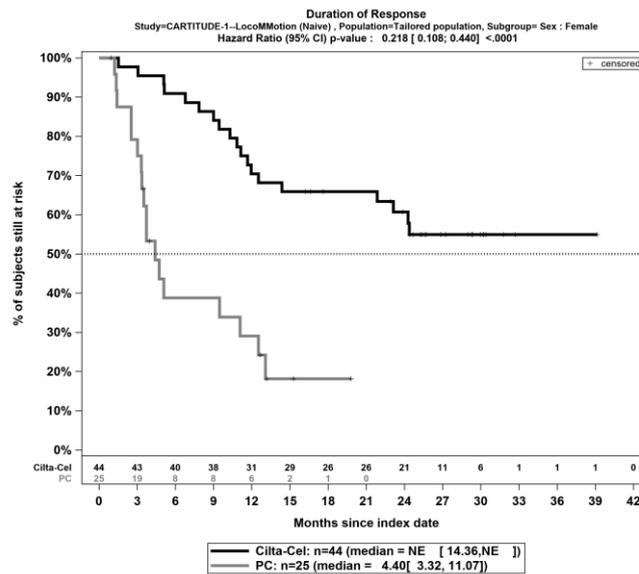
Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0293. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,26; 1,12]; p=0,0961). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,22 [0,11; 0,44]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in der Analyse der Subgruppe ISS-Stadium ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0044. In der Kategorie I zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,15; 0,74]; p=0,0072). In der Kategorie II zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,14 [0,05; 0,39]; p=0,0002). In der Kategorie III zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,30 [0,48; 3,49]; p=0,6013). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



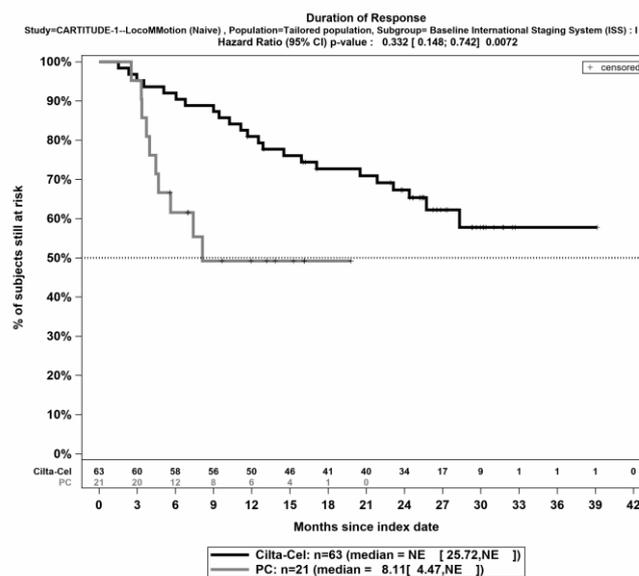
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-498: Kaplan-Meier Kurven für *Dauer des Ansprechens* für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



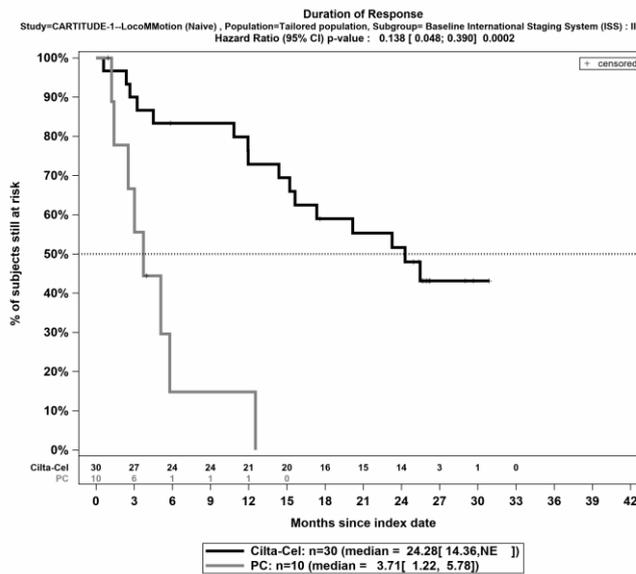
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-499: Kaplan-Meier Kurven für *Dauer des Ansprechens* für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



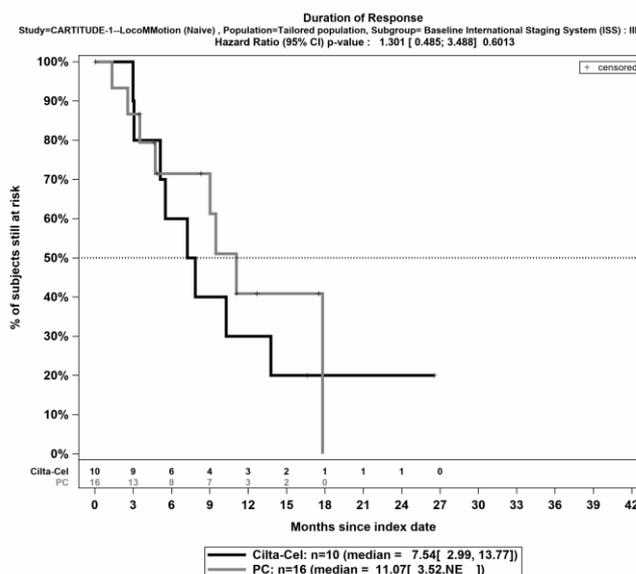
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-500: Kaplan-Meier Kurven für *Dauer des Ansprechens* für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 4-501: Kaplan-Meier Kurven für *Dauer des Ansprechens* für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

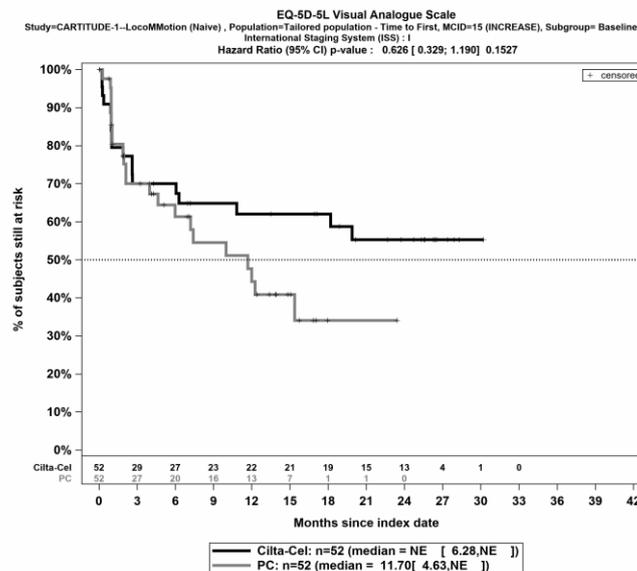
Abbildung 4-502: Kaplan-Meier Kurven für *Dauer des Ansprechens* für die Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-120: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	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 \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	18/52 (34,6%)	NA [6,28; NA]	22/52 (42,3%)	11,70 [4,63; NA]	0,72 [0,33; 1,60] p=0,4224	0,82 [0,50; 1,34] p=0,4223	-7,70% [-26,30%; 10,90%] p=0,4186	0,63 [0,33; 1,19] p=0,1527
	II	8/26 (30,8%)	NA [1,94; NA]	11/44 (25,0%)	NA [2,86; NA]	1,33 [0,45; 3,91] p=0,6026	1,23 [0,57; 2,66] p=0,5976	5,80% [-16,10%; 27,60%] p=0,6052	0,90 [0,36; 2,26] p=0,8230
	III	7/12 (58,3%)	2,56 [0,26; 4,14]	21/56 (37,5%)	11,93 [3,71; NA]	2,33 [0,66; 8,30] p=0,1865	1,56 [0,87; 2,79] p=0,1392	20,80% [-9,80%; 51,50%] p=0,1826	2,75 [1,14; 6,64] p=0,0250
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

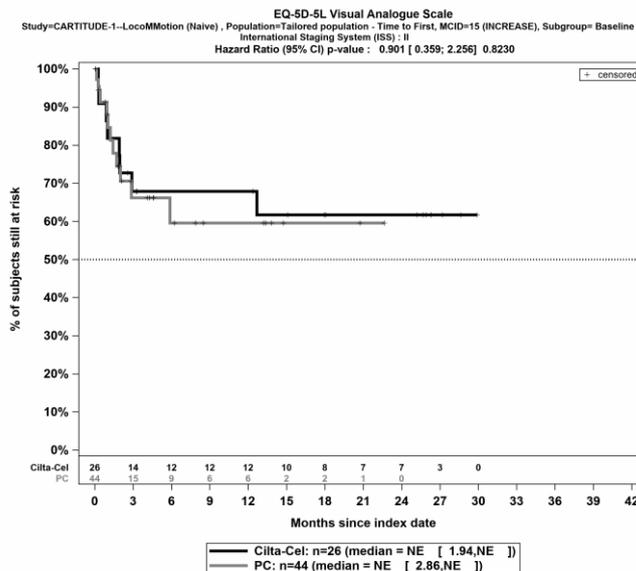
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe ISS-Stadium ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0484. In der Kategorie I zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,33; 1,19]; p=0,1527). In der Kategorie II zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,36; 2,26]; p=0,8230). In der Kategorie III zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,75 [1,14; 6,64]; p=0,0250). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



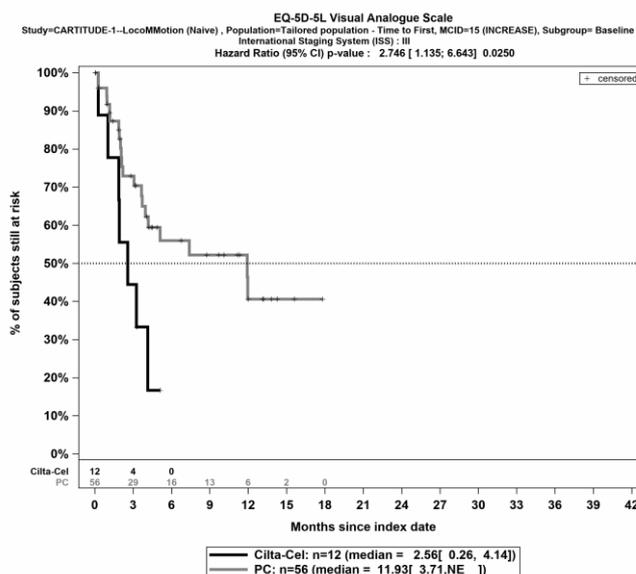
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-503: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-504: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

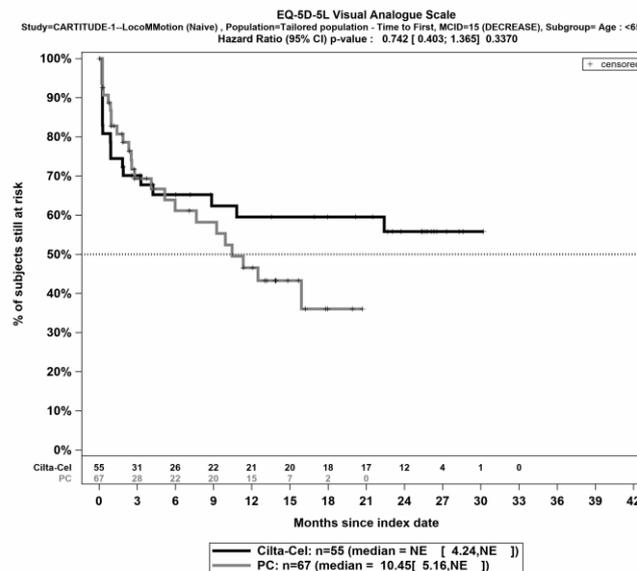
Abbildung 4-505: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-121: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	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 \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	<65 Jahre	19/55 (34,5%)	NA [4,24; NA]	25/67 (37,3%)	10,45 [5,16; NA]	0,89 [0,42; 1,87] p=0,7524	0,93 [0,57; 1,49] p=0,7521	-2,80% [-19,90%; 14,30%] p=0,7509	0,74 [0,40; 1,36] p=0,3370
	65 - 75 Jahre	15/26 (57,7%)	0,95 [0,23; 13,40]	25/83 (30,1%)	15,05 [4,86; NA]	3,16 [1,27; 7,85] p=0,0113	1,92 [1,20; 3,05] p=0,0061	27,60% [6,20%; 49,00%] p=0,0116	2,70 [1,42; 5,14] p=0,0025
	>75 Jahre	3/9 (33,3%)	NA [0,23; NA]	13/24 (54,2%)	5,03 [2,17; 8,51]	0,42 [0,09; 2,10] p=0,2936	0,61 [0,23; 1,66] p=0,3387	-20,80% [-57,50%; 15,90%] p=0,2657	0,36 [0,09; 1,37] p=0,1342
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

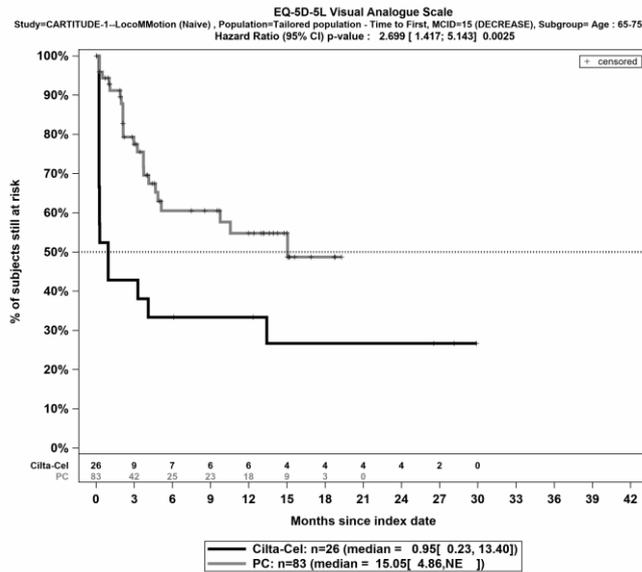
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0061. In der Kategorie <65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,40; 1,36]; p=0,3370). In der Kategorie 65 - 75 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,70 [1,42; 5,14]; p=0,0025). In der Kategorie >75 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,09; 1,37]; p=0,1342). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



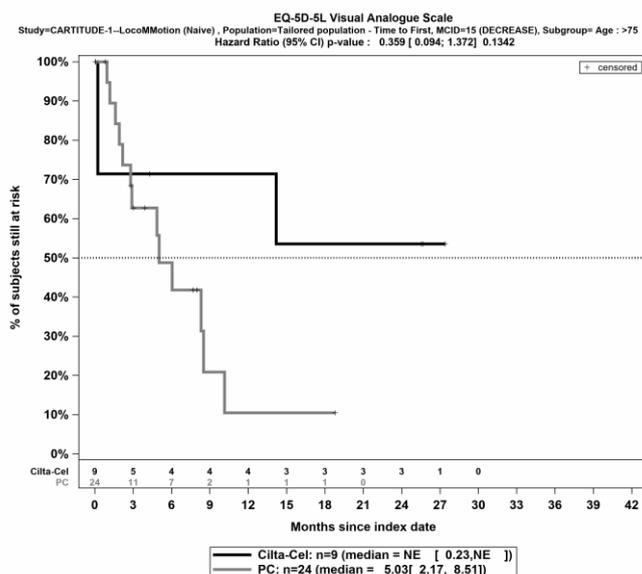
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-506: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (<65 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-507: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (65 - 75 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

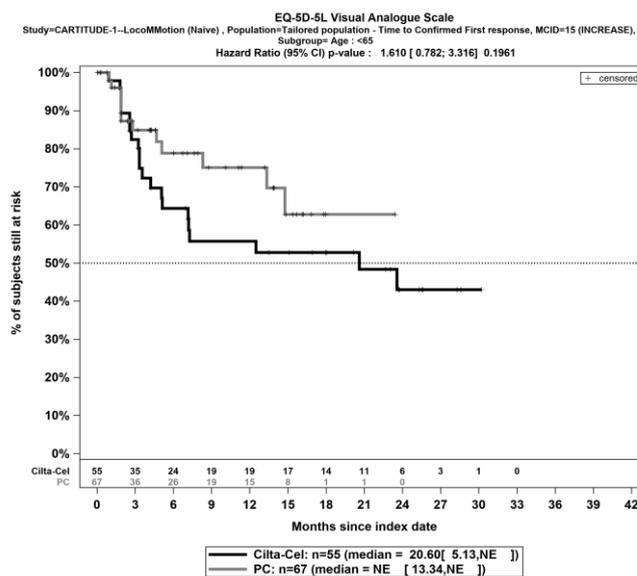
Abbildung 4-508: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (>75 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-122: Ergebnisse für EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	<65 Jahre	21/55 (38,2%)	20,60 [5,13; NA]	12/67 (17,9%)	NA [13,34; NA]	2,83 [1,24; 6,48] p=0,0125	2,13 [1,16; 3,94] p=0,0155	20,30% [4,50%; 36,10%] p=0,0118	1,61 [0,78; 3,32] p=0,1961
	65 - 75 Jahre	4/26 (15,4%)	NA [19,15; NA]	19/83 (22,9%)	NA [12,85; NA]	0,61 [0,19; 2,00] p=0,4151	0,67 [0,25; 1,80] p=0,4287	-7,50% [-24,10%; 9,00%] p=0,3741	0,34 [0,11; 1,10] p=0,0710
	>75 Jahre	1/9 (11,1%)	NA [4,37; NA]	6/24 (25,0%)	NA [3,91; NA]	0,38 [0,04; 3,65] p=0,3920	0,44 [0,06; 3,20] p=0,4206	-13,90% [-40,80%; 13,00%] p=0,3109	0,28 [0,03; 2,39] p=0,2451
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

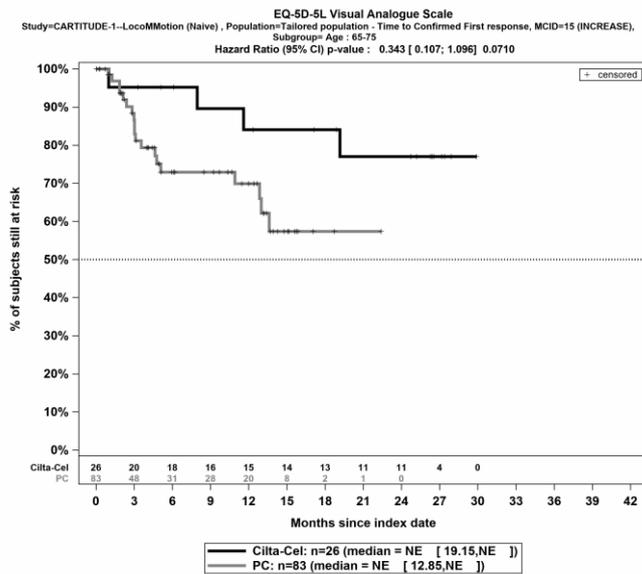
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0396. In der Kategorie <65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,61 [0,78; 3,32]; p=0,1961). In der Kategorie 65 - 75 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,11; 1,10]; p=0,0710). In der Kategorie >75 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,28 [0,03; 2,39]; p=0,2451). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



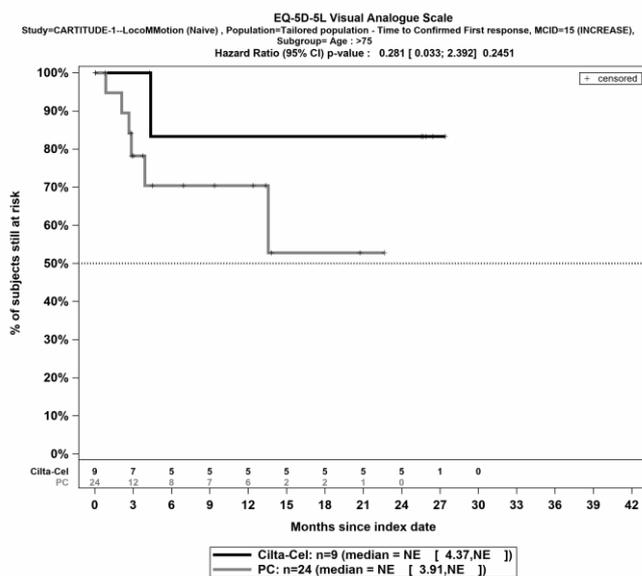
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-509: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (<65 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-510: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (65 - 75 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

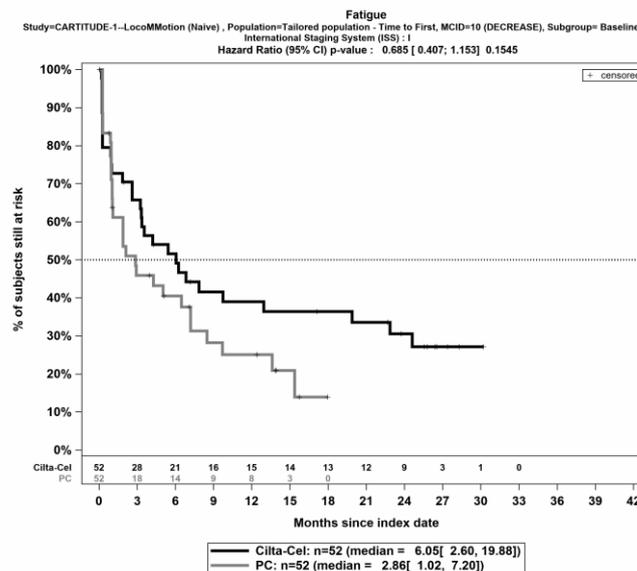
Abbildung 4-511: Kaplan-Meier Kurven für EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (>75 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	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									
Naive Analyse ^b	I	30/52 (57,7%)	6,04 [2,60; 19,88]	31/52 (59,6%)	2,86 [1,02; 7,20]	0,92 [0,42; 2,02] p=0,8429	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8422	-1,90% [-20,80%; 17,00%] p=0,8421	0,69 [0,41; 1,15] p=0,1545
	II	15/26 (57,7%)	2,66 [0,26; 19,15]	19/44 (43,2%)	3,94 [1,22; 7,62]	1,79 [0,67; 4,78] p=0,2439	1,34 [0,83; 2,14] p=0,2294	14,50% [-9,50%; 38,50%] p=0,2355	1,02 [0,51; 2,04] p=0,9551
	III	8/12 (66,7%)	0,92 [0,23; 2,56]	32/56 (57,1%)	1,87 [0,95; 6,24]	1,50 [0,40; 5,57] p=0,5459	1,17 [0,74; 1,85] p=0,5112	9,50% [-20,10%; 39,20%] p=0,5290	2,23 [1,01; 4,93] p=0,0461
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

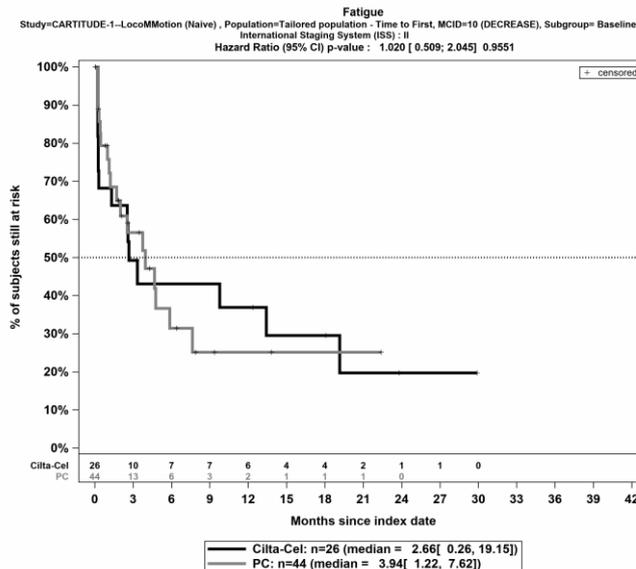
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe ISS-Stadium ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0329. In der Kategorie I zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,41; 1,15]; p=0,1545). In der Kategorie II zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,51; 2,04]; p=0,9551). In der Kategorie III zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,23 [1,01; 4,93]; p=0,0461). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



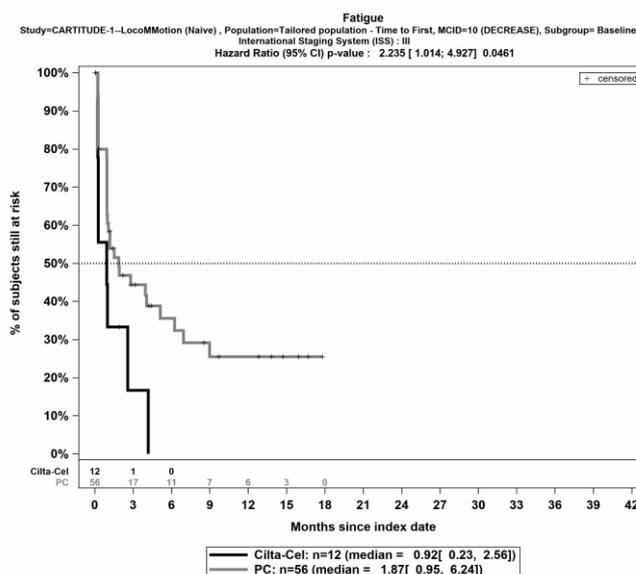
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-512: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-513: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

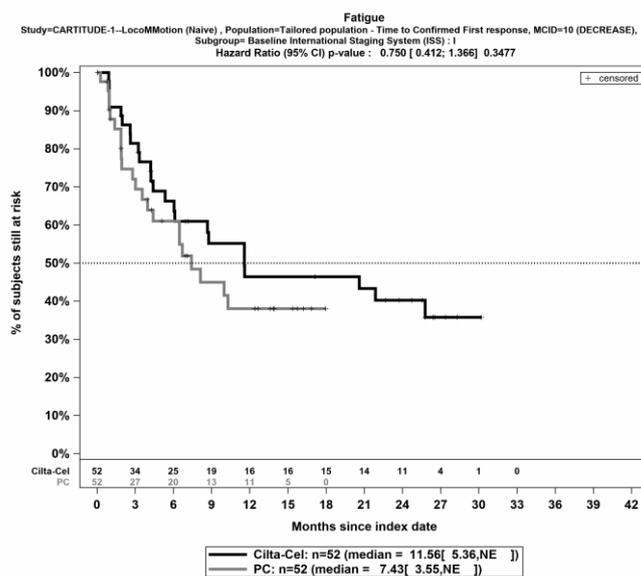
Abbildung 4-514: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	24/52 (46,2%)	11,56 [5,36; NA]	22/52 (42,3%)	7,42 [3,55; NA]	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6943	1,09 [0,71; 1,68] p=0,6932	3,80% [-15,20%; 22,90%] p=0,6927	0,75 [0,41; 1,37] p=0,3477
	II	15/26 (57,7%)	8,08 [2,56; 16,16]	13/44 (29,5%)	7,69 [3,81; NA]	3,25 [1,18; 8,95] p=0,0211	1,95 [1,11; 3,43] p=0,0197	28,10% [4,90%; 51,40%] p=0,0178	1,27 [0,60; 2,70] p=0,5353
	III	7/12 (58,3%)	1,91 [0,89; 3,29]	19/56 (33,9%)	14,69 [3,58; NA]	2,73 [0,76; 9,75] p=0,1171	1,72 [0,94; 3,14] p=0,0776	24,40% [-6,10%; 54,90%] p=0,1171	3,73 [1,51; 9,18] p=0,0042
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

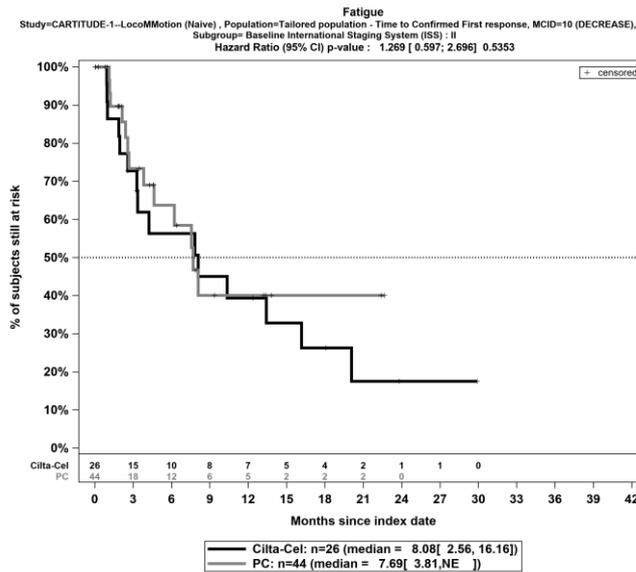
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe ISS-Stadium ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0040. In der Kategorie I zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,41; 1,37]; p=0,3477). In der Kategorie II zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,27 [0,60; 2,70]; p=0,5353). In der Kategorie III zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,73 [1,51; 9,18]; p=0,0042). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



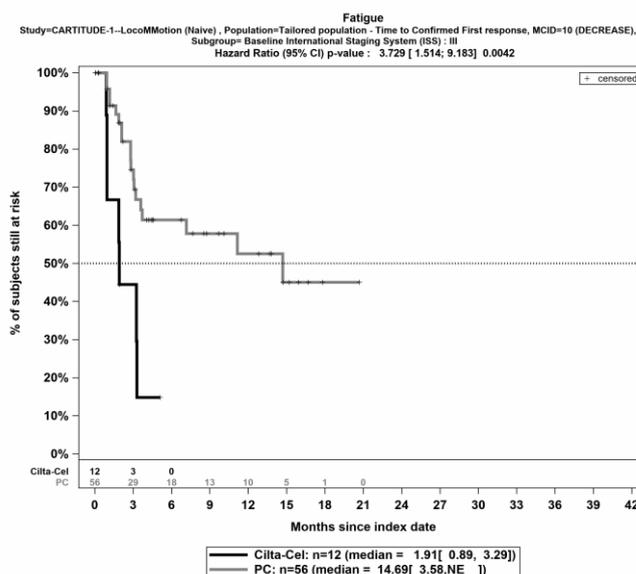
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-515: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-516: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue* - *Bestätigte Verbesserung* \geq *MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

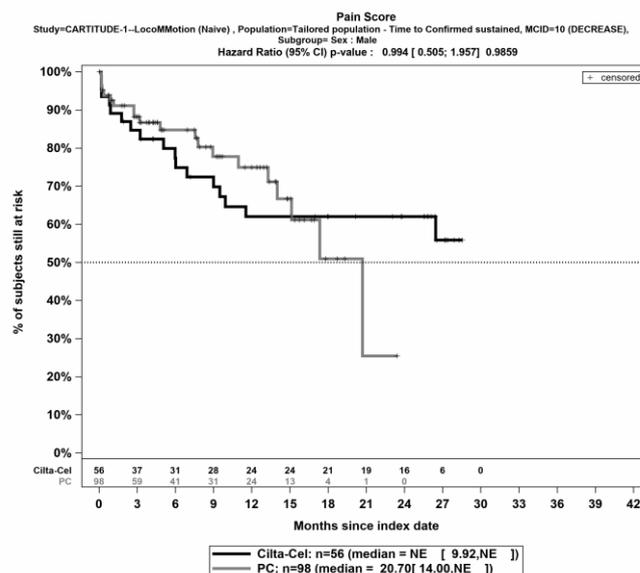
Abbildung 4-517: Kaplan-Meier Kurven für *Fatigue* - *Bestätigte Verbesserung* \geq *MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	17/56 (30,4%)	NA [9,92; NA]	20/98 (20,4%)	20,70 [14,00; NA]	1,70 [0,80; 3,61] p=0,1659	1,49 [0,85; 2,60] p=0,1623	9,90% [-4,50%; 24,40%] p=0,1771	0,99 [0,51; 1,96] p=0,9859
	Weiblich	12/34 (35,3%)	NA [5,75; NA]	5/76 (6,6%)	NA [NA; NA]	7,75 [2,46; 24,41] p=0,0001	5,37 [2,05; 14,04] p=0,0006	28,70% [11,70%; 45,70%] p=0,0009	4,25 [1,45; 12,44] p=0,0084
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

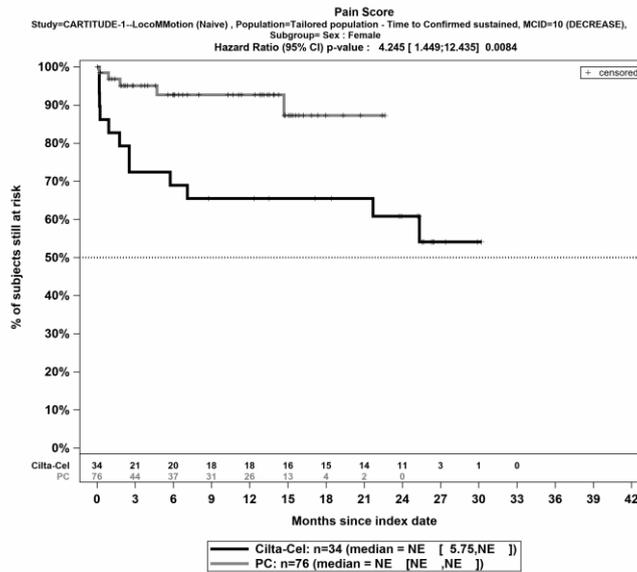
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0303. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,51; 1,96]; p=0,9859). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,25 [1,45; 12,44]; p=0,0084). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-518: Kaplan-Meier Kurven für Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

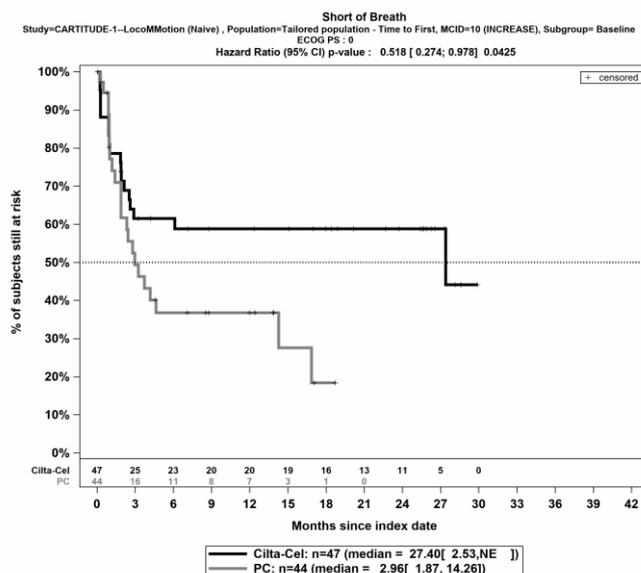
Abbildung 4-519: Kaplan-Meier Kurven für Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte für die ITT-Population für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	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: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	18/47 (38,3%)	27,40 [2,53; NA]	23/44 (52,3%)	2,96 [1,87; 14,26]	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1830	0,73 [0,46; 1,16] p=0,1848	-14,00% [-34,20%; 6,30%] p=0,1766	0,52 [0,27; 0,98] p=0,0425
	1	20/43 (46,5%)	2,56 [0,89; NA]	52/130 (40,0%)	7,36 [4,76; 11,34]	1,30 [0,65; 2,61] p=0,4540	1,16 [0,79; 1,71] p=0,4408	6,50% [-10,60%; 23,60%] p=0,4560	1,36 [0,81; 2,29] p=0,2413
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

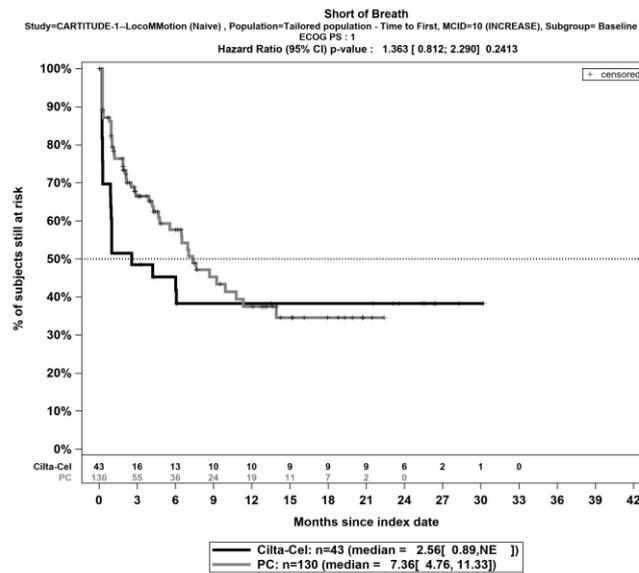
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe ECOG-Performance-Status ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0215. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,52 [0,27; 0,98]; p=0,0425). In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,36 [0,81; 2,29]; p=0,2413). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-520: Kaplan-Meier Kurven für *Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

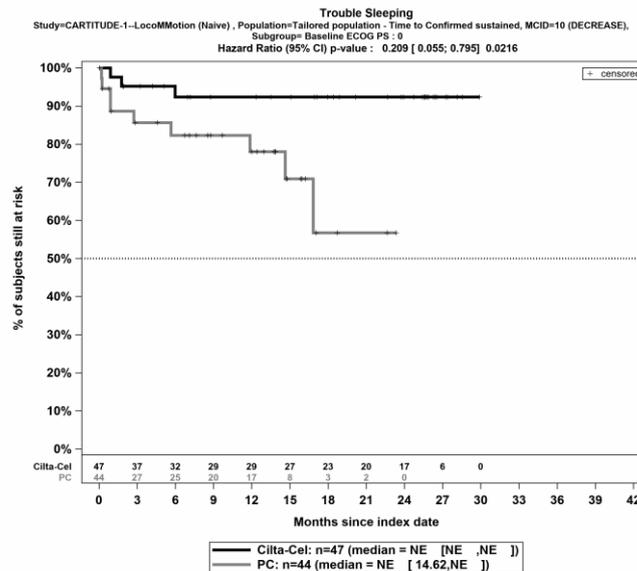
Abbildung 4-521: Kaplan-Meier Kurven für *Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	3/47 (6,4%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [14,62; NA]	0,27 [0,07; 1,05] p=0,0486	0,31 [0,09; 1,08] p=0,0657	-14,10% [-27,90%; -0,30%] p=0,0459	0,21 [0,06; 0,80] p=0,0216
	1	11/43 (25,6%)	NA [21,85; NA]	20/130 (15,4%)	NA [18,10; NA]	1,89 [0,82; 4,36] p=0,1318	1,66 [0,87; 3,19] p=0,1252	10,20% [-4,20%; 24,60%] p=0,1664	0,65 [0,26; 1,61] p=0,3503
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

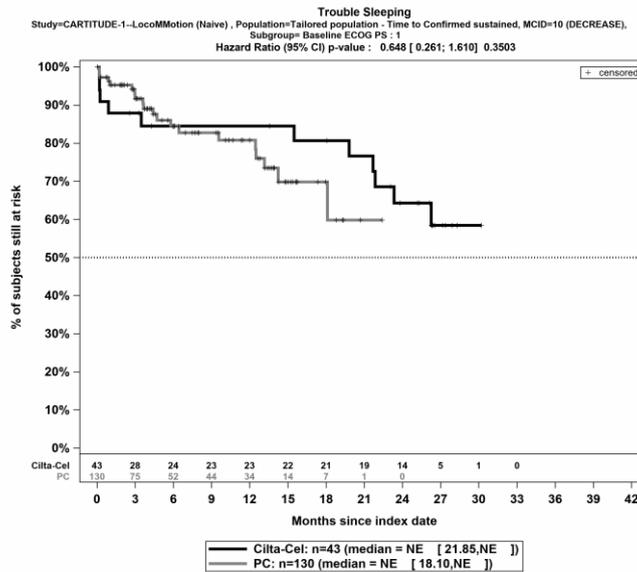
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe ECOG-Performance-Status ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0381. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,21 [0,06; 0,80]; p=0,0216). In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,26; 1,61]; p=0,3503). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-522: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

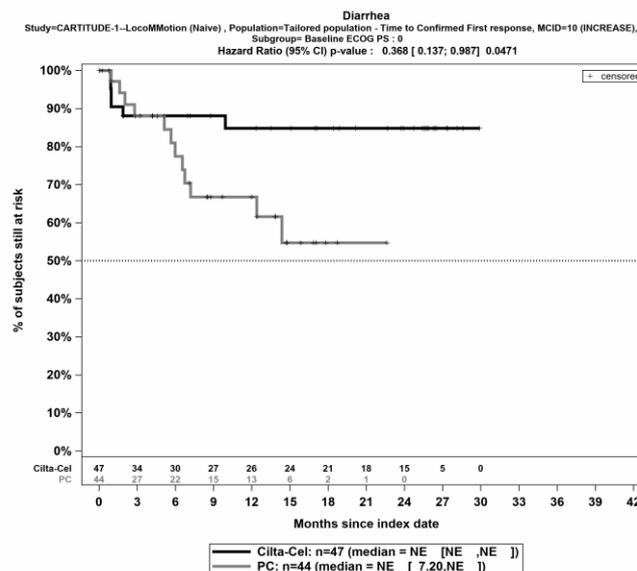
Abbildung 4-523: Kaplan-Meier Kurven für *Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	12/44 (27,3%)	NA [7,20; NA]	0,39 [0,13; 1,15] p=0,0843	0,47 [0,19; 1,14] p=0,0944	-14,50% [-30,80%; 1,70%] p=0,0802	0,37 [0,14; 0,99] p=0,0471
	1	10/43 (23,3%)	NA [21,65; NA]	18/130 (13,8%)	NA [18,37; NA]	1,89 [0,79; 4,48] p=0,1476	1,68 [0,84; 3,35] p=0,1418	9,40% [-4,50%; 23,40%] p=0,1862	1,18 [0,52; 2,68] p=0,6910
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

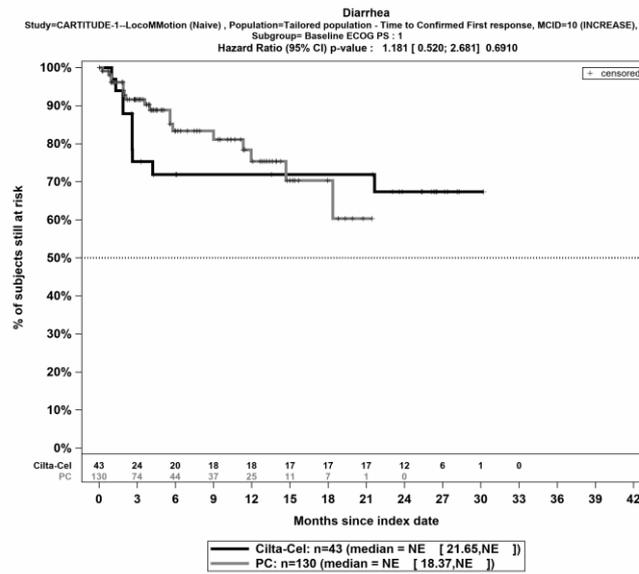
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe ECOG-Performance-Status ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0431. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,37 [0,14; 0,99]; p=0,0471). In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,52; 2,68]; p=0,6910). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-524: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

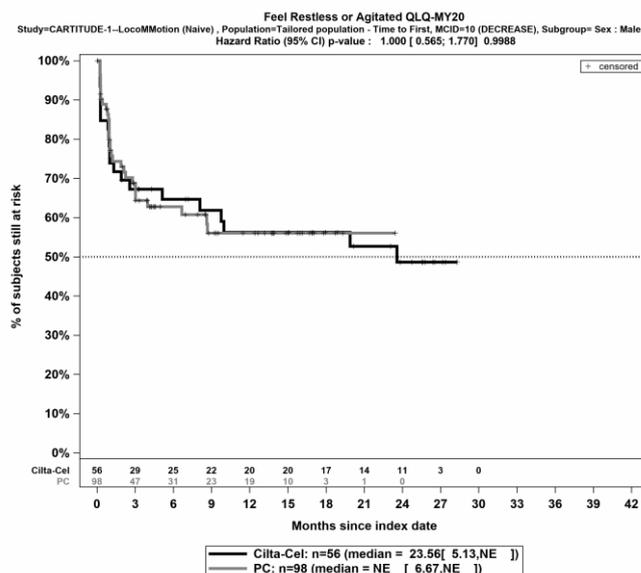
Abbildung 4-525: Kaplan-Meier Kurven für *Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	21/56 (37,5%)	23,56 [5,13; NA]	31/98 (31,6%)	NA [6,67; NA]	1,30 [0,65; 2,58] p=0,4604	1,19 [0,76; 1,85] p=0,4548	5,90% [-9,80%; 21,50%] p=0,4630	1,00 [0,56; 1,77] p=0,9988
	Weiblich	9/34 (26,5%)	NA [7,88; NA]	33/76 (43,4%)	3,71 [2,10; NA]	0,47 [0,19; 1,14] p=0,0923	0,61 [0,33; 1,13] p=0,1154	-17,00% [-35,50%; 1,60%] p=0,0733	0,38 [0,18; 0,80] p=0,0110
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

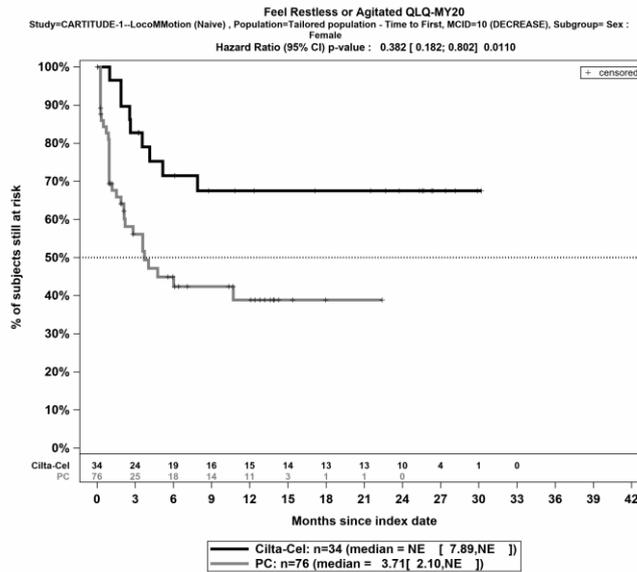
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0312. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,56; 1,77]; p=0,9988). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,18; 0,80]; p=0,0110). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-526: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

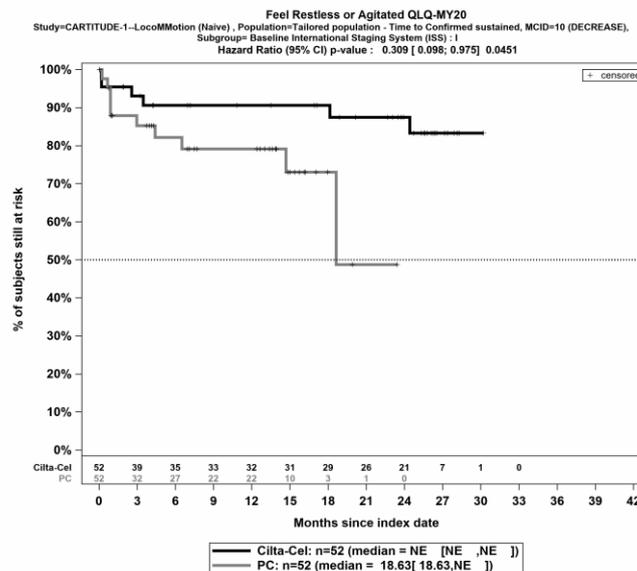
Abbildung 4-527: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2%)	18,63 [18,63; 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	0,31 [0,10; 0,97] p=0,0451
	II	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	NA [4,70; NA]	0,59 [0,14; 2,44] p=0,4638	0,64 [0,18; 2,18] p=0,4705	-6,60% [-23,40%; 10,10%] p=0,4370	0,26 [0,06; 1,07] p=0,0621
	III	3/12 (25,0%)	NA [0,16; NA]	7/56 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,51; 10,75] p=0,2708	2,00 [0,60; 6,64] p=0,2577	12,50% [-13,50%; 38,50%] p=0,3458	2,77 [0,71; 10,82] p=0,1416
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

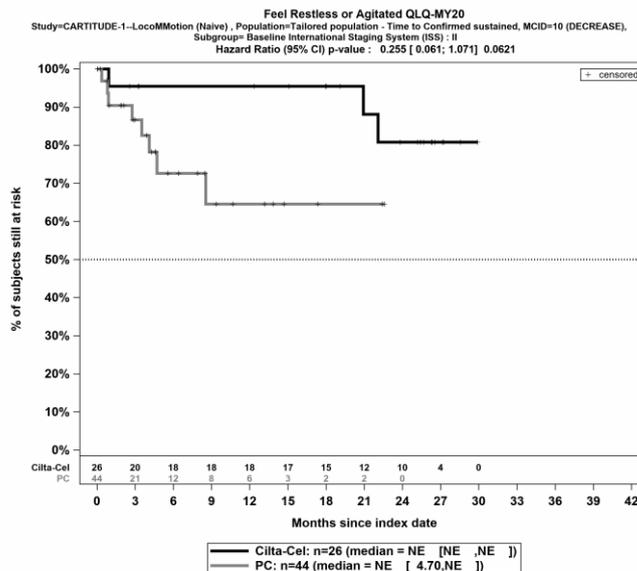
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe ISS-Stadium ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0367. In der Kategorie I zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,10; 0,97]; p=0,0451). In der Kategorie II zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,26 [0,06; 1,07]; p=0,0621). In der Kategorie III zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,77 [0,71; 10,82]; p=0,1416). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



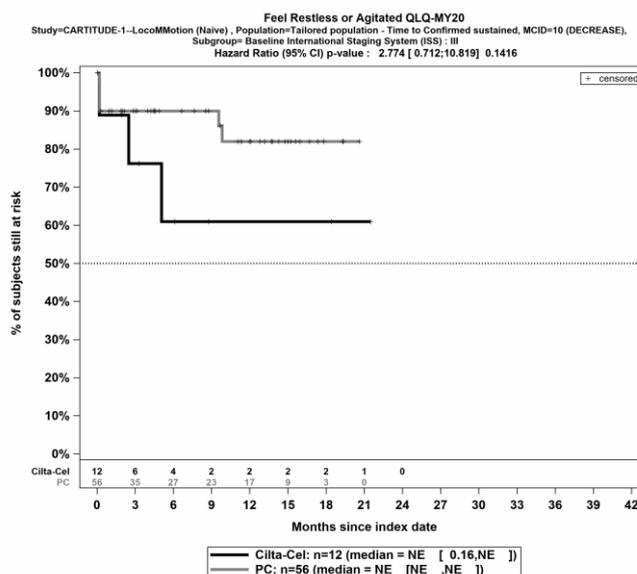
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-528: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-529: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

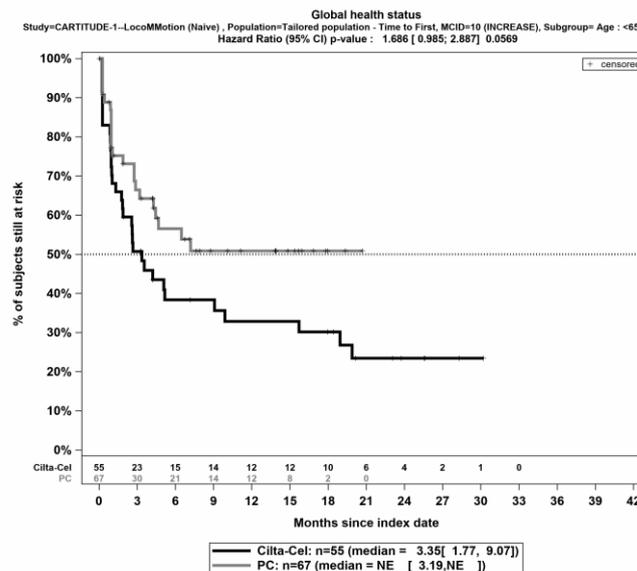
Abbildung 4-530: Kaplan-Meier Kurven für *Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse

4.3.2.2.3.5.5 Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene LebensqualitätTabelle 4-131: Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	<65 Jahre	33/55 (60,0%)	3,35 [1,77; 9,07]	23/67 (34,3%)	NA [3,19; NA]	2,87 [1,37; 6,00] p=0,0048	1,75 [1,18; 2,60] p=0,0056	25,70% [8,40%; 42,90%] p=0,0035	1,69 [0,98; 2,89] p=0,0569
	65 - 75 Jahre	10/26 (38,5%)	NA [2,60; NA]	40/83 (48,2%)	2,10 [1,71; 7,66]	0,67 [0,27; 1,65] p=0,3871	0,80 [0,47; 1,36] p=0,4086	-9,70% [-31,30%; 11,80%] p=0,3766	0,61 [0,30; 1,23] p=0,1661
	>75 Jahre	1/9 (11,1%)	NA [0,26; NA]	8/24 (33,3%)	NA [1,05; NA]	0,25 [0,03; 2,36] p=0,2087	0,33 [0,05; 2,30] p=0,2652	-22,20% [-50,10%; 5,70%] p=0,1182	0,31 [0,04; 2,51] p=0,2743
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

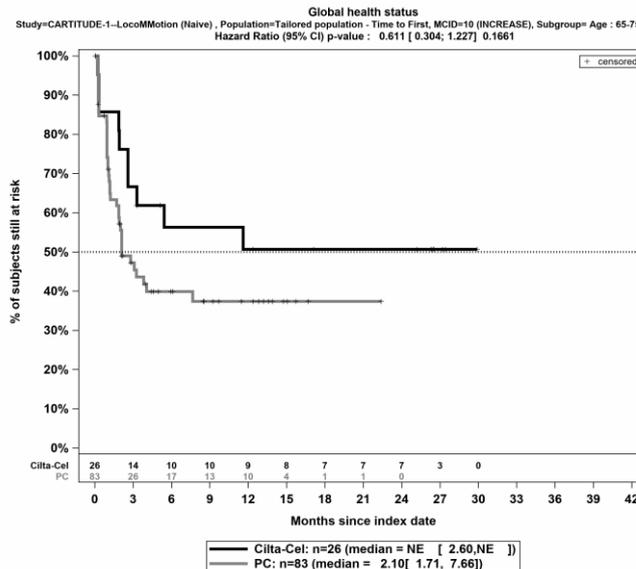
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0203. In der Kategorie <65 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,69 [0,98; 2,89]; p=0,0569). In der Kategorie 65 - 75 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,30; 1,23]; p=0,1661). In der Kategorie >75 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,04; 2,51]; p=0,2743). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



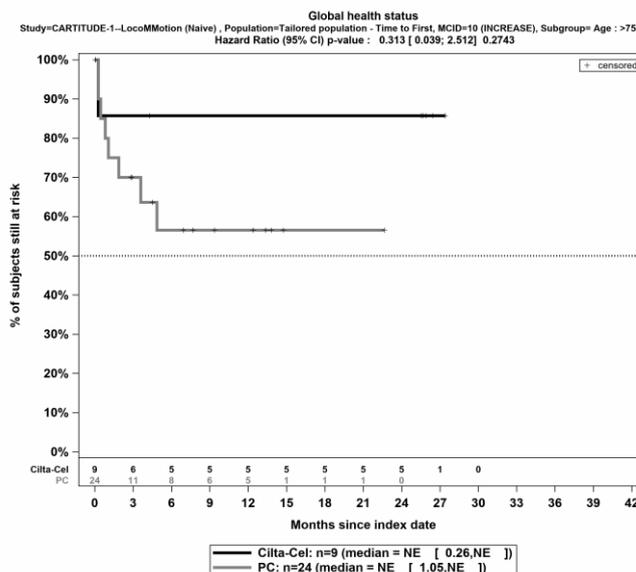
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-531: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (<65 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-532: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (65 - 75 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

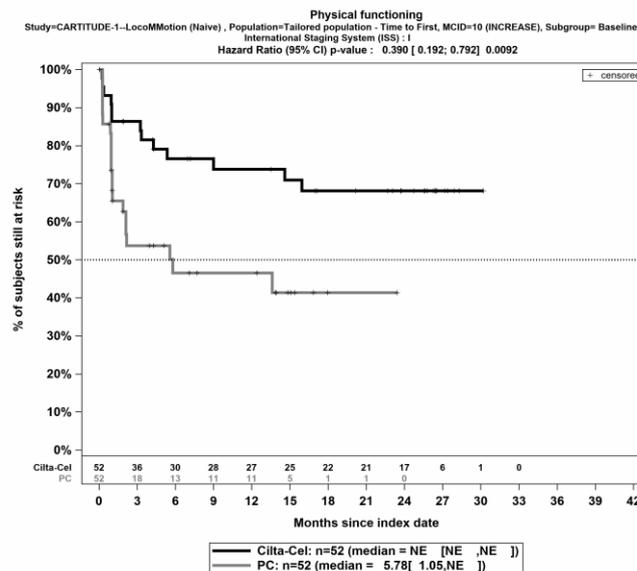
Abbildung 4-533: Kaplan-Meier Kurven für *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: Alter (>75 Jahre), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	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: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	21/52 (40,4%)	5,78 [1,05; NA]	0,49 [0,21; 1,14] p=0,0961	0,62 [0,35; 1,10] p=0,1021	-15,40% [-33,20%; 2,40%] p=0,0900	0,39 [0,19; 0,79] p=0,0092
	II	11/26 (42,3%)	10,64 [1,84; NA]	11/44 (25,0%)	6,50 [3,81; NA]	2,20 [0,78; 6,19] p=0,1346	1,69 [0,86; 3,34] p=0,1298	17,30% [-5,60%; 40,20%] p=0,1385	1,06 [0,45; 2,50] p=0,8990
	III	8/12 (66,7%)	2,00 [0,23; 4,17]	26/56 (46,4%)	3,71 [1,64; NA]	2,31 [0,62; 8,55] p=0,2066	1,44 [0,88; 2,34] p=0,1471	20,20% [-9,50%; 49,90%] p=0,1817	1,96 [0,88; 4,36] p=0,0981
a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen									
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko									
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)									

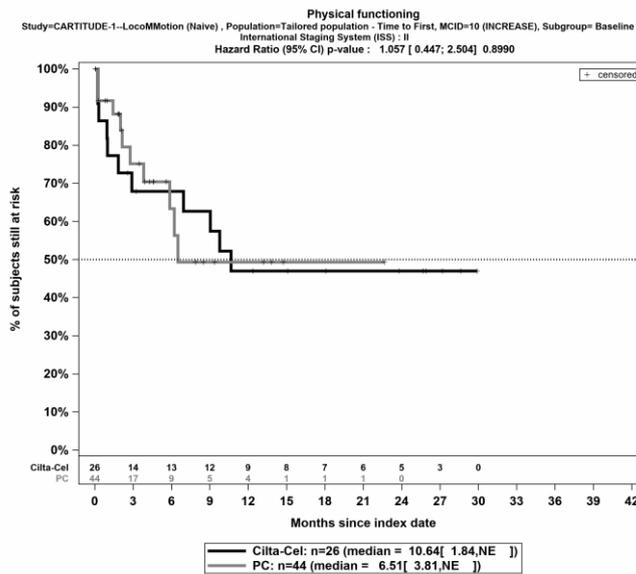
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe ISS-Stadium ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0045. In der Kategorie I zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,39 [0,19; 0,79]; p=0,0092). In der Kategorie II zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,45; 2,50]; p=0,8990). In der Kategorie III zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,96 [0,88; 4,36]; p=0,0981). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



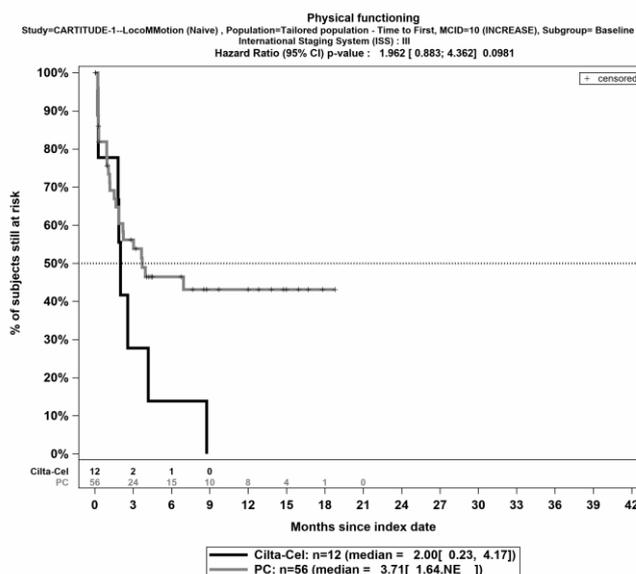
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-534: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-535: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

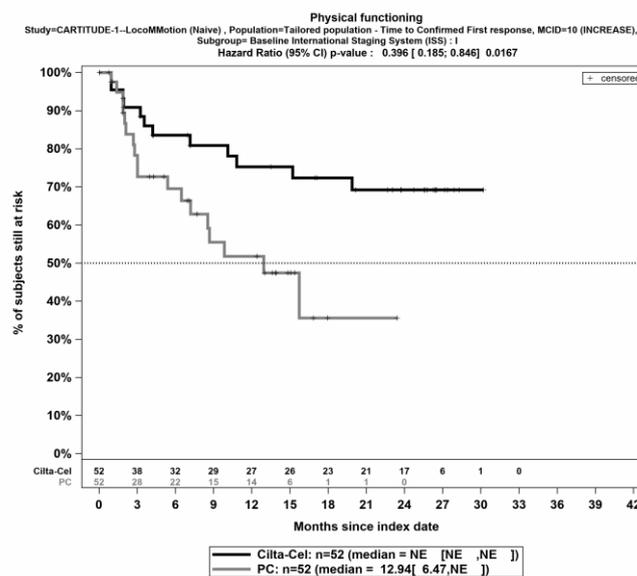
Abbildung 4-536: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	12/52 (23,1%)	NA [NA; NA]	18/52 (34,6%)	12,95 [6,47; NA]	0,57 [0,24; 1,34] p=0,1962	0,67 [0,36; 1,24] p=0,2007	-11,50% [-28,80%; 5,70%] p=0,1904	0,40 [0,18; 0,85] p=0,0167
	II	8/26 (30,8%)	NA [9,76; NA]	6/44 (13,6%)	NA [7,42; NA]	2,81 [0,85; 9,33] p=0,0856	2,26 [0,88; 5,78] p=0,0901	17,10% [-3,30%; 37,60%] p=0,1003	1,23 [0,42; 3,61] p=0,7084
	III	5/12 (41,7%)	3,25 [0,99; NA]	12/56 (21,4%)	NA [12,68; NA]	2,62 [0,70; 9,74] p=0,1447	1,94 [0,84; 4,49] p=0,1192	20,20% [-9,70%; 50,10%] p=0,1845	2,84 [0,99; 8,16] p=0,0528
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

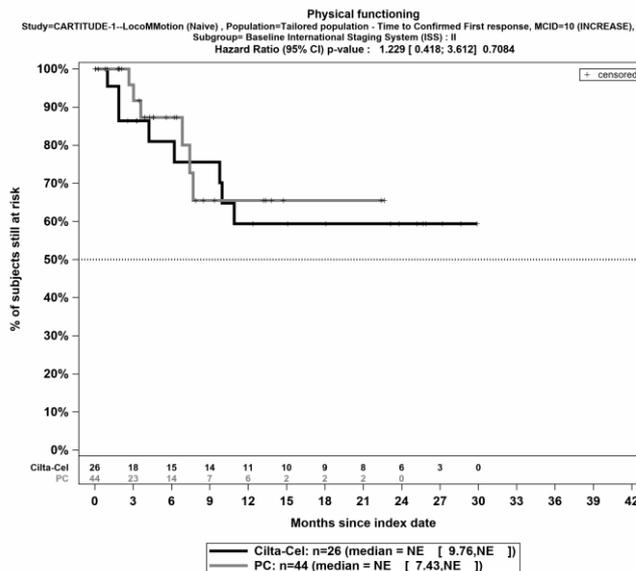
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe ISS-Stadium ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0065. In der Kategorie I zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,40 [0,18; 0,85]; p=0,0167). In der Kategorie II zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,42; 3,61]; p=0,7084). In der Kategorie III zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,84 [0,99; 8,16]; p=0,0528). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



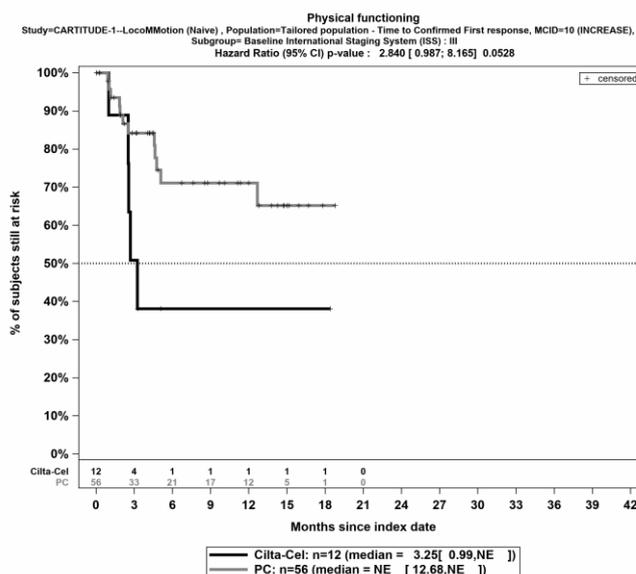
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-537: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-538: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

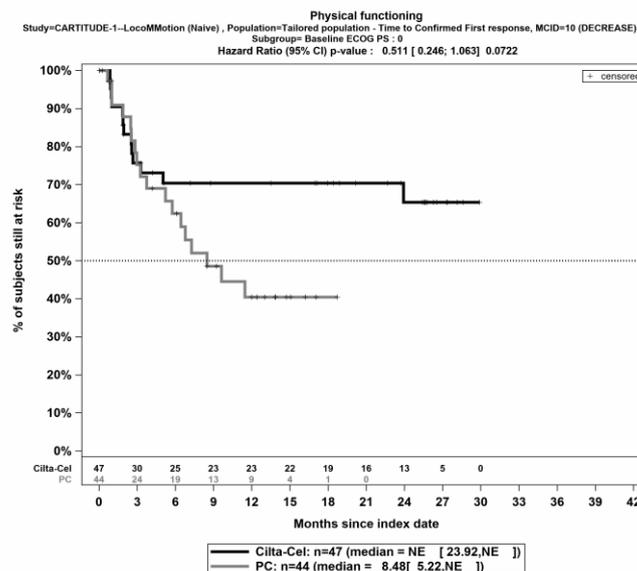
Abbildung 4-539: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	13/47 (27,7%)	NA [23,92; NA]	18/44 (40,9%)	8,48 [5,22; NA]	0,55 [0,23; 1,33] p=0,1850	0,68 [0,38; 1,21] p=0,1882	-13,20% [-32,60%; 6,10%] p=0,1797	0,51 [0,25; 1,06] p=0,0722
	1	14/43 (32,6%)	NA [3,35; NA]	21/130 (16,2%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,14; 5,52] p=0,0206	2,02 [1,13; 3,61] p=0,0182	16,40% [1,00%; 31,80%] p=0,0364	1,81 [0,90; 3,65] p=0,0961
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

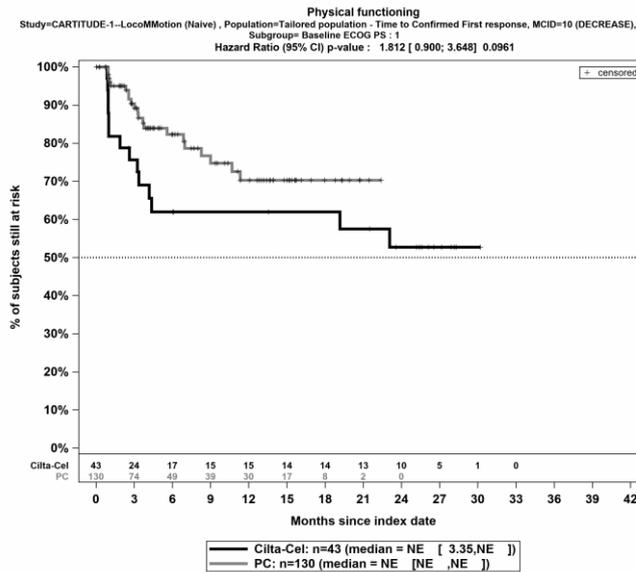
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe ECOG-Performance-Status ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0088. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,25; 1,06]; p=0,0722). In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,81 [0,90; 3,65]; p=0,0961). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-540: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

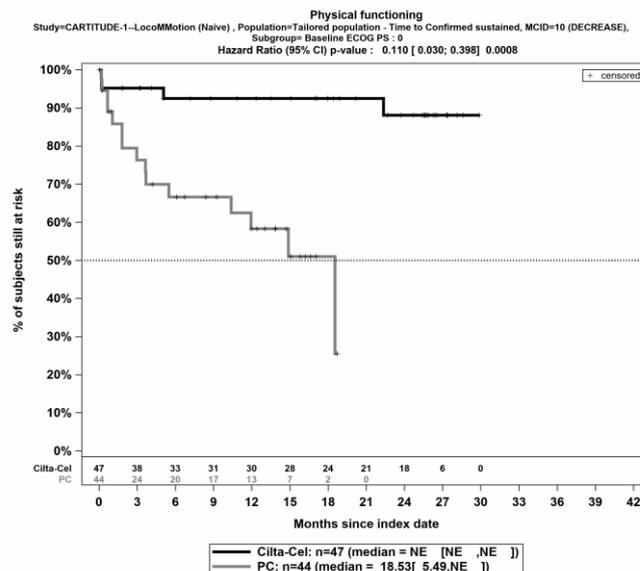
Abbildung 4-541: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	15/44 (34,1%)	18,53 [5,49; NA]	0,18 [0,05; 0,60] p=0,0028	0,25 [0,09; 0,69] p=0,0079	-25,60% [-41,70%; -9,50%] p=0,0019	0,11 [0,03; 0,40] p=0,0008
	1	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	16/130 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,42; 3,17] p=0,7795	1,13 [0,47; 2,71] p=0,7780	1,60% [-10,20%; 13,40%] p=0,7845	0,60 [0,21; 1,69] p=0,3342
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

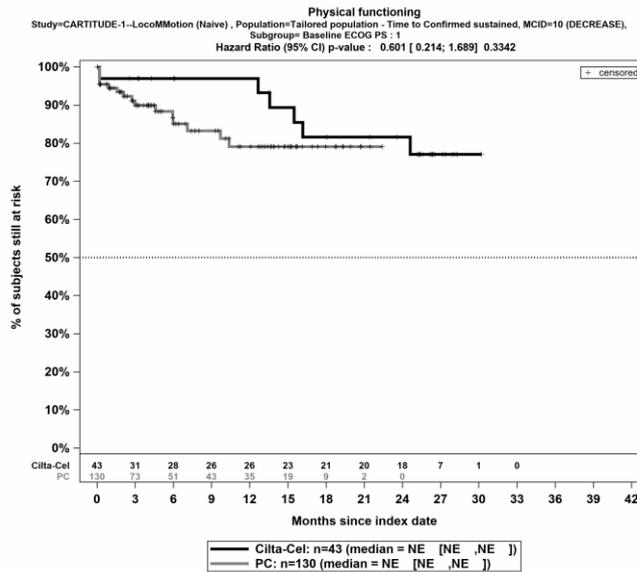
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe ECOG-Performance-Status ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0343. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,11 [0,03; 0,40]; p=0,0008). In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,21; 1,69]; p=0,3342). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-542: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

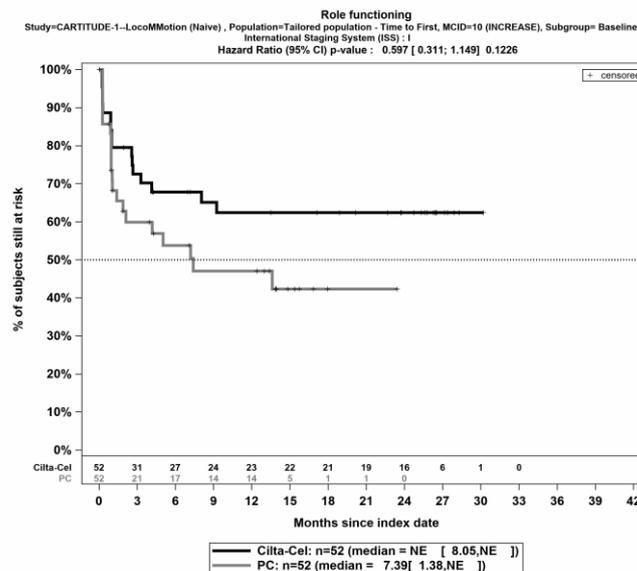
Abbildung 4-543: Kaplan-Meier Kurven für *Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	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: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	16/52 (30,8%)	NA [8,05; NA]	21/52 (40,4%)	7,39 [1,38; NA]	0,66 [0,29; 1,47] p=0,3081	0,76 [0,45; 1,29] p=0,3097	-9,60% [-27,90%; 8,70%] p=0,3033	0,60 [0,31; 1,15] p=0,1226
	II	10/26 (38,5%)	NA [1,94; NA]	13/44 (29,5%)	6,50 [2,33; NA]	1,49 [0,54; 4,14] p=0,4461	1,30 [0,67; 2,54] p=0,4382	8,90% [-14,10%; 32,00%] p=0,4484	0,84 [0,36; 1,97] p=0,6945
	III	8/12 (66,7%)	0,99 [0,23; NA]	27/56 (48,2%)	2,79 [1,51; NA]	2,15 [0,58; 7,96] p=0,2493	1,38 [0,85; 2,24] p=0,1889	18,50% [-11,30%; 48,20%] p=0,2235	2,95 [1,30; 6,70] p=0,0097
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

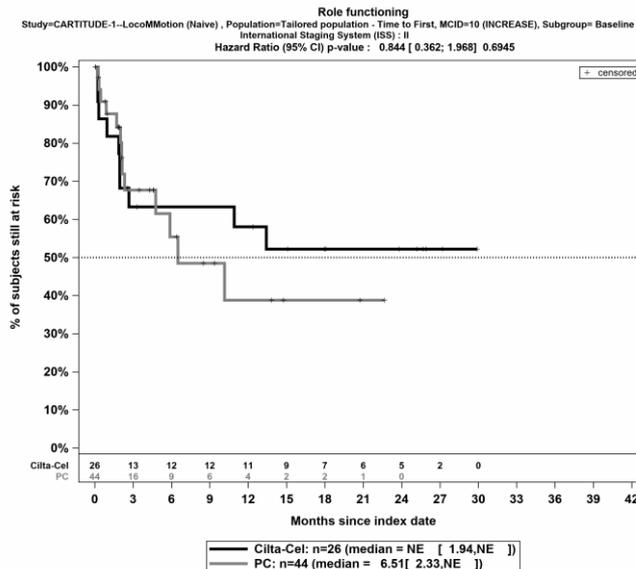
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe ISS-Stadium ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0093. In der Kategorie I zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,31; 1,15]; p=0,1226). In der Kategorie II zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,36; 1,97]; p=0,6945). In der Kategorie III zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,95 [1,30; 6,70]; p=0,0097). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



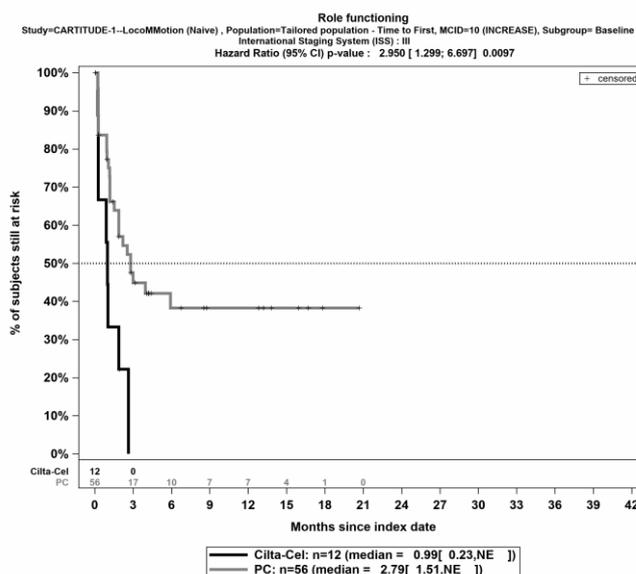
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-544: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-545: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

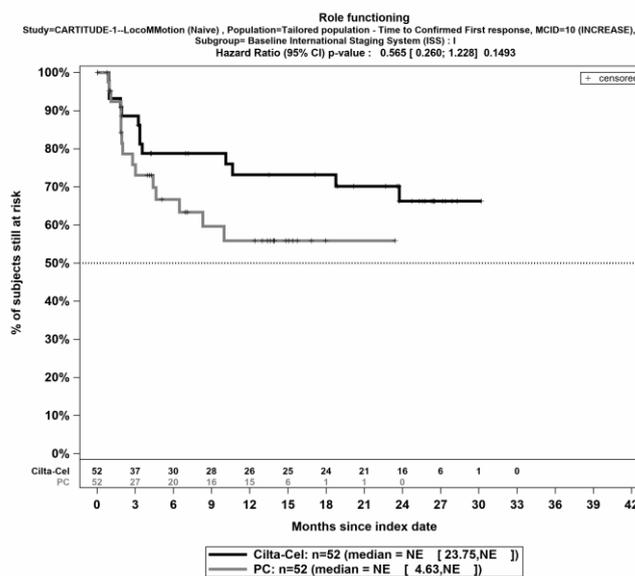
Abbildung 4-546: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	13/52 (25,0%)	NA [23,75; NA]	15/52 (28,8%)	NA [4,63; NA]	0,82 [0,34; 1,96] p=0,6599	0,87 [0,46; 1,64] p=0,6590	-3,80% [-20,90%; 13,20%] p=0,6581	0,56 [0,26; 1,23] p=0,1493
	II	10/26 (38,5%)	26,28 [2,89; NA]	8/44 (18,2%)	NA [6,21; NA]	2,81 [0,94; 8,45] p=0,0626	2,12 [0,96; 4,68] p=0,0641	20,30% [-1,60%; 42,20%] p=0,0695	1,32 [0,50; 3,44] p=0,5754
	III	8/12 (66,7%)	2,69 [0,95; 4,17]	20/56 (35,7%)	6,83 [3,71; NA]	3,60 [0,96; 13,46] p=0,0497	1,87 [1,10; 3,18] p=0,0216	31,00% [1,50%; 60,40%] p=0,0396	3,57 [1,53; 8,32] p=0,0032
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

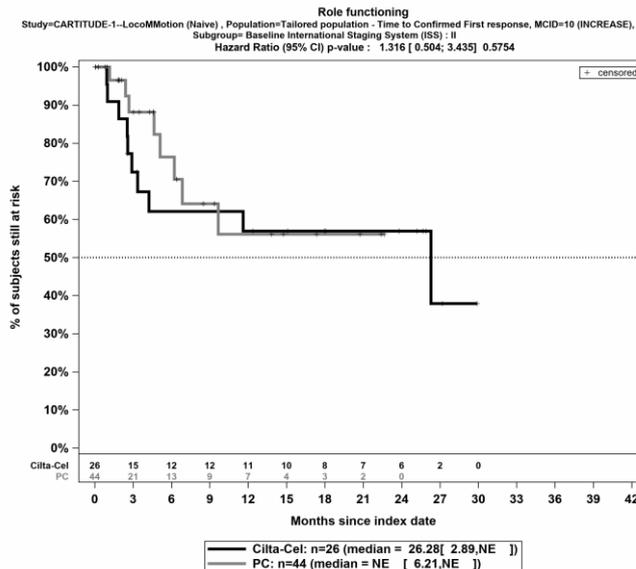
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe ISS-Stadium ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0066. In der Kategorie I zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,26; 1,23]; p=0,1493). In der Kategorie II zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,50; 3,44]; p=0,5754). In der Kategorie III zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,57 [1,53; 8,32]; p=0,0032). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



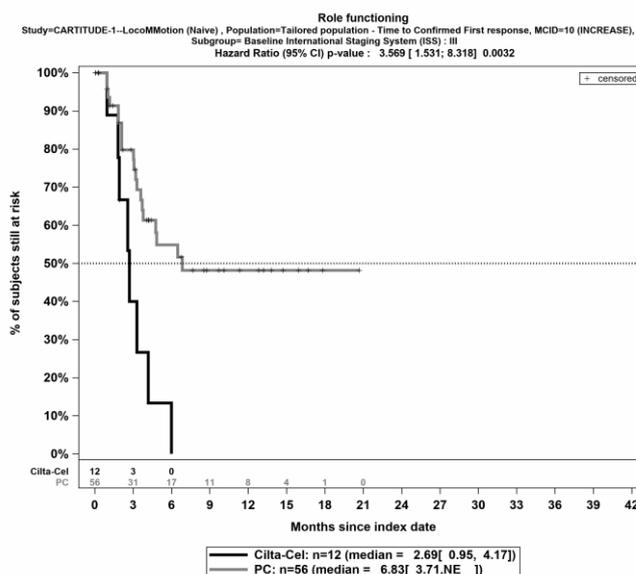
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-547: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (I), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-548: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (II), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

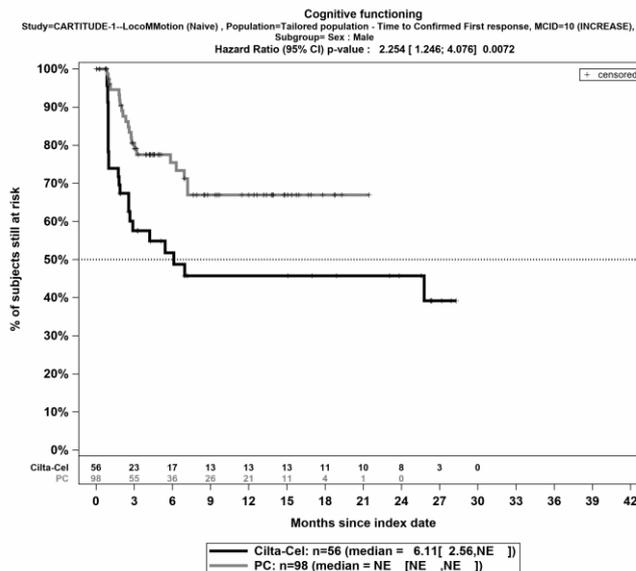
Abbildung 4-549: Kaplan-Meier Kurven für *Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: ISS-Stadium (III), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	24/56 (42,9%)	6,11 [2,56; NA]	21/98 (21,4%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,34; 5,63] p=0,0051	2,00 [1,23; 3,25] p=0,0051	21,40% [6,10%; 36,70%] p=0,0060	2,25 [1,25; 4,08] p=0,0072
	Weiblich	8/34 (23,5%)	NA [9,96; NA]	19/76 (25,0%)	NA [7,39; NA]	0,92 [0,36; 2,38] p=0,8690	0,94 [0,46; 1,93] p=0,8690	-1,50% [-18,70%; 15,80%] p=0,8674	0,70 [0,30; 1,60] p=0,3956
<p>a: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

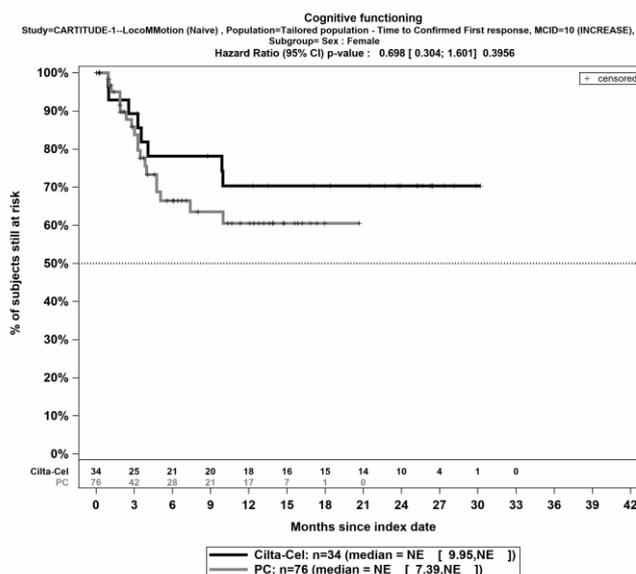
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion:

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0223. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,25 [1,25; 4,08]; p=0,0072). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,30; 1,60]; p=0,3956). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Abbildung 4-550: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

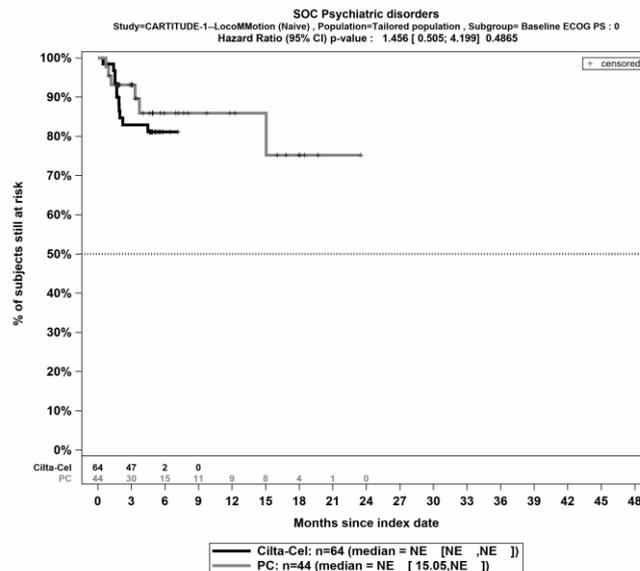
Abbildung 4-551: Kaplan-Meier Kurven für *Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte* für die ITT-Population für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

4.3.2.2.3.5.6 Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie VerträglichkeitTabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die SOC Psychiatrische Erkrankungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	11/64 (17,2%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [15,05; NA]	1,31 [0,45; 3,87] p=0,6202	1,26 [0,50; 3,15] p=0,6211	3,60% [-10,20%; 17,30%] p=0,6120	1,46 [0,51; 4,20] p=0,4865
Naive Analyse ^c	1	23/60 (38,3%)	NA [2,56; NA]	11/130 (8,5%)	NA [NA; NA]	6,72 [3,00; 15,08] p<0,0001	4,53 [2,37; 8,68] p<0,0001	29,90% [16,70%; 43,10%] p<0,0001	5,55 [2,60; 11,83] p<0,0001
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

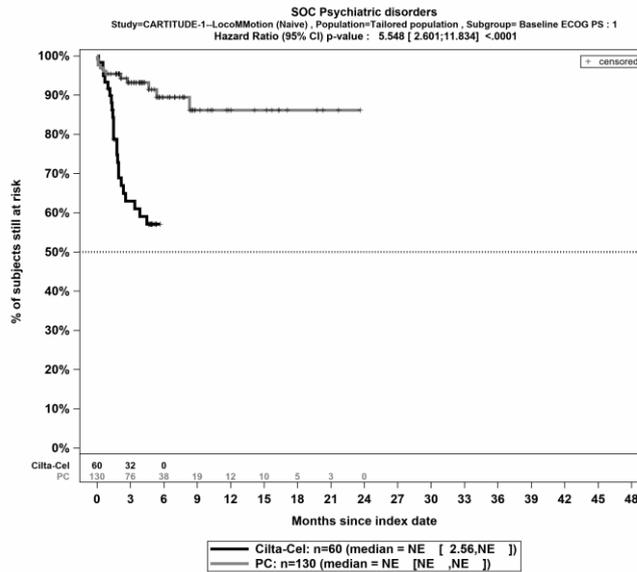
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen (Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT) in der Analyse der Subgruppe ECOG-Performance-Status ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0351. In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=5,55 [2,60; 11,83]; $p < 0,0001$). In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,46 [0,51; 4,20]; $p = 0,4865$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-552: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

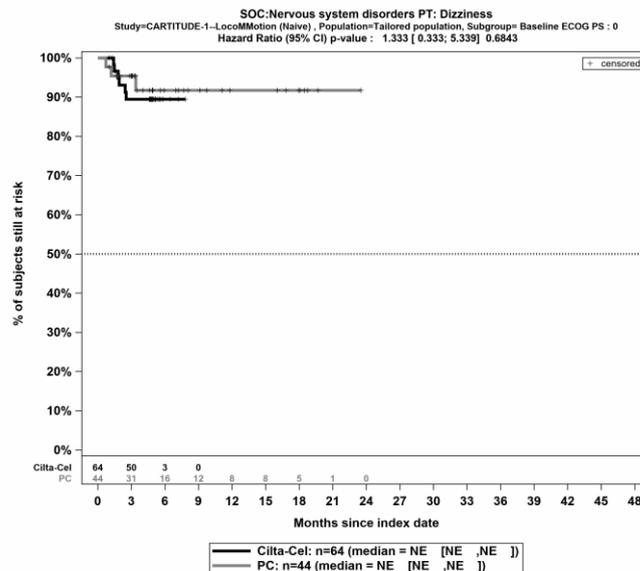
Abbildung 4-553: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse*
 Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion) für die PT Schwindelgefühl in der SOC Erkrankungen des Nervensystems ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	6/64 (9,4%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,33; 5,98] p=0,6382	1,38 [0,36; 5,21] p=0,6393	2,60% [-7,80%; 12,90%] p=0,6272	1,33 [0,33; 5,34] p=0,6843
Naive Analyse ^c	1	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	2/130 (1,5%)	NA [16,53; NA]	19,48 [4,26; 89,01] p<0,0001	15,17 [3,56; 64,64] p=0,0002	21,80% [10,90%; 32,70%] p<0,0001	31,30 [4,12; 238,12] p=0,0009
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95%-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

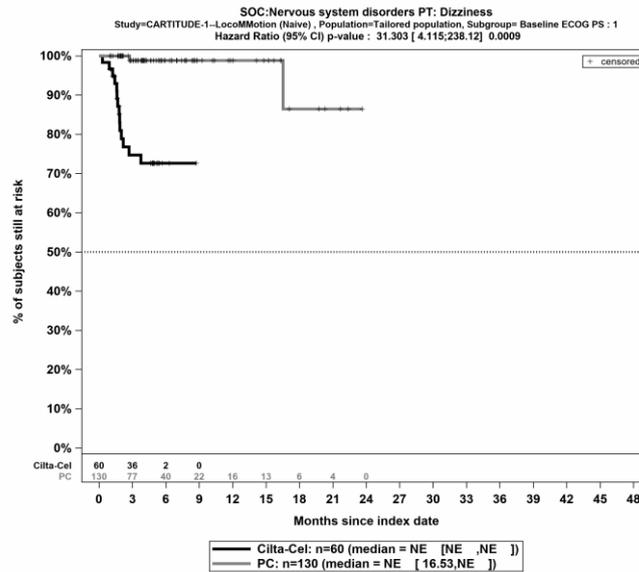
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Im naiven indirekten Vergleich ergibt sich für den Endpunkt Schwindelgefühl (Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT) in der Analyse der Subgruppe ECOG-Performance-Status ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0279. In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=31,30 [4,12; 238,12]; p=0,0009). In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,33; 5,34]; p=0,6843). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-554: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Schwindelgefühl* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (0), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4-555: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Schwindelgefühl* für die ITT-Population für die Subgruppe: ECOG-Performance-Status (1), Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

4.3.2.2.3.5.7 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Statistisch signifikante Interaktionen treten bei allen Endpunkten vereinzelt auf. Es ist kein eindeutiges Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum ISS-Stadium zeigen sowohl beim Gesamtüberleben als auch bei der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls Unterschiede zwischen den ISS-Stadien I und II und dem ISS-Stadium III. Die gegebene Datengrundlage lässt unter Berücksichtigung geringer Patientenzahlen keine abschließende Aussage zum ISS-Stadium III zu. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

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).

Tabelle 4-141: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

Emulierte Studie aus CARTITUDE-1 NCT03548207 und LocoMMotion NCT04035226
<i>Studiendokumente</i>
Statistischer Analyseplan (21)
Janssen Zusatzanalysen (6, 12, 13)
<i>Publikationen</i>
Mateos et al. 2022 (70), aktuelle Publikation mit nicht-präspezifizierten Datenschnitten

Die Liste der für die Emulation der Zielstudie berücksichtigten Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.4.

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-142: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CARTITUDE-1	ja	ja	abgeschlossen ^a	Erste Unterzeichnung der Einwilligungserklärung: 05.07.2018 Datenschnitt: USA-Kohorte 11.01.2022 Japan-Kohorte 23.08.2022	Nicht-vergleichend; Ciltacel
CARTITUDE-2, Kohorten A und C	nein ^b	ja	laufend	Erste Unterzeichnung der Einwilligungserklärung: 14.11.2019	Nicht-vergleichend; Ciltacel
CARTIFAN-1	nein ^b	ja	laufend	Erste Unterzeichnung der Einwilligungserklärung: 28.01.2019	Nicht-vergleichend; Ciltacel
a: Die Patienten werden in der Studie CARTINUE nachverfolgt					

b: Nicht begründend für EMA-Zulassung

Tabelle 4-143: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der Vergleichstherapie

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LocoMMotion	nein	ja	laufend	Erste Unterzeichnung der Einwilligungserklärung: 02.08.2019 Datenschnitt: 02.11.2021	Nicht vergleichend; patientenindividuelle Therapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-142 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 4-142 und Tabelle 4-143 entsprechen dem Stand vom 06.12.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-144 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-144: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CARTITUDE-2	Nicht zulassungsbegründend, nicht präspezifiziert zur Emulierung der Zielstudie
CARTIFAN-1	Nicht zulassungsbegründend, nicht präspezifiziert zur Emulierung der Zielstudie

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

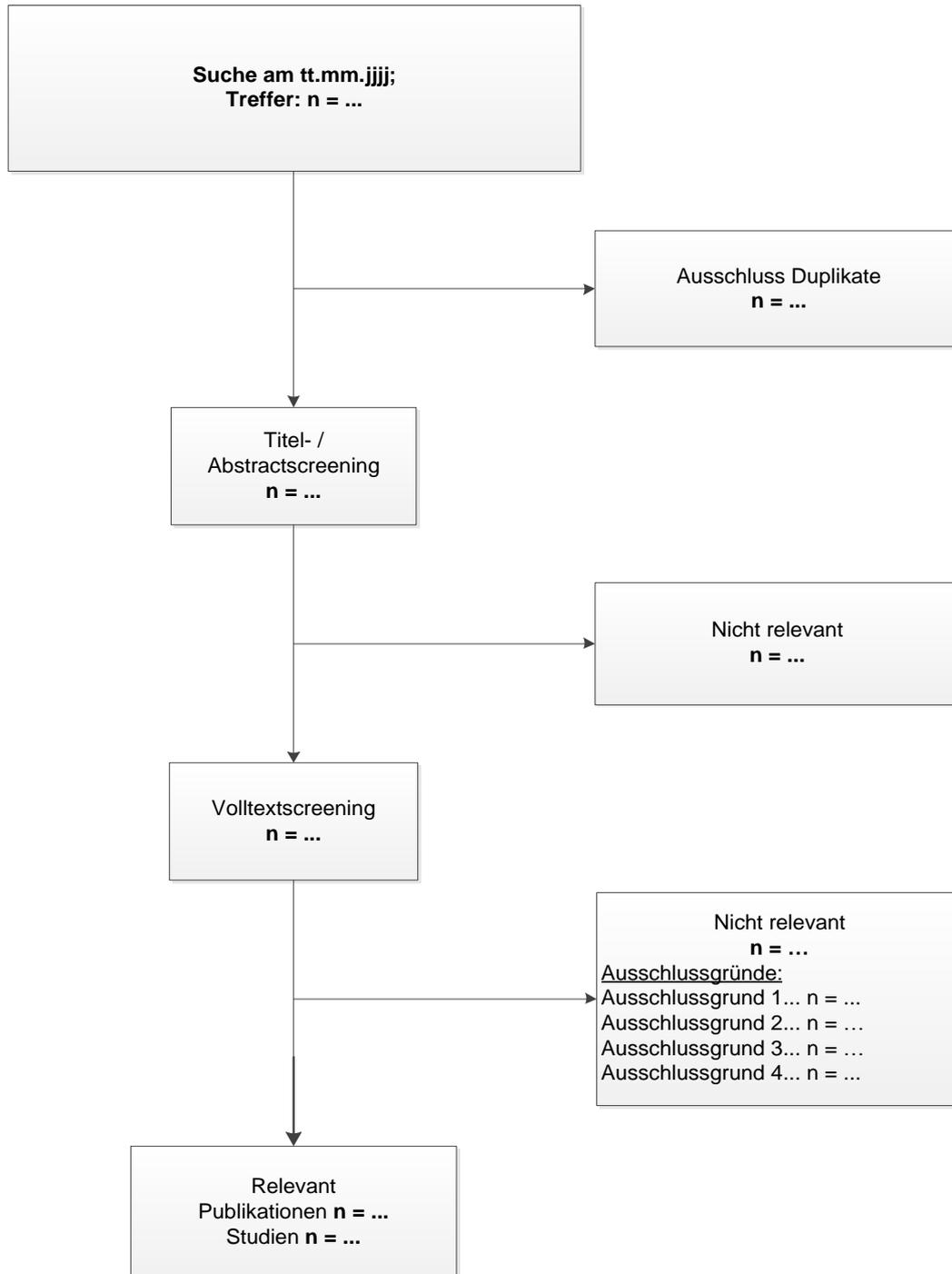
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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.



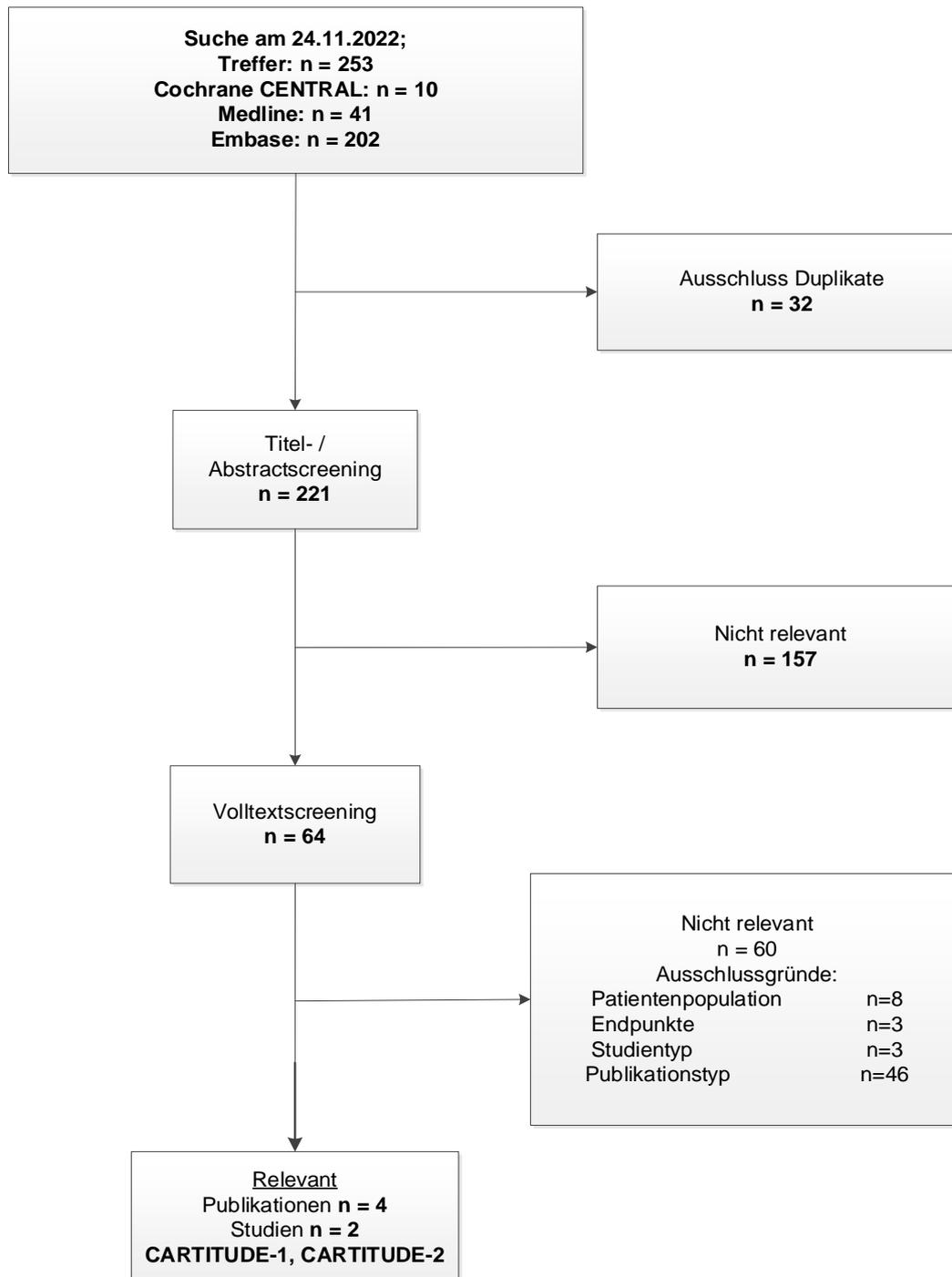
Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ciltacel

Abbildung 4-556: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche am 24.11.2022 erzielt insgesamt 253 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=32) werden Titel und Abstract der verbleibenden 221 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Auf Titel- /Abstract-

Ebene werden 157 Publikationen ausgeschlossen. Von den 64 gescreenten Volltexten sind 3 Publikationen relevant, die Ergebnisse der Studie CARTITUDE-1 berichten: Berdeja et al. 2021 (71) und zwei Publikationen von Martin et al. 2022 (72, 73).

Eine Publikation von Cohen et al. 2022 (74) berichtet Ergebnisse der Studie CARTITUDE-2.

Eine Publikation über die CARTIFAN-1 (75) beschreibt die Einschlusskriterien für die Patientenpopulation nicht entsprechend den Anforderungen der definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung von einzuschließenden Studien und wird deshalb nicht berücksichtigt.

Suche nach weiteren Untersuchungen in der beschriebenen Indikation mit einer patientenindividuellen Therapie:

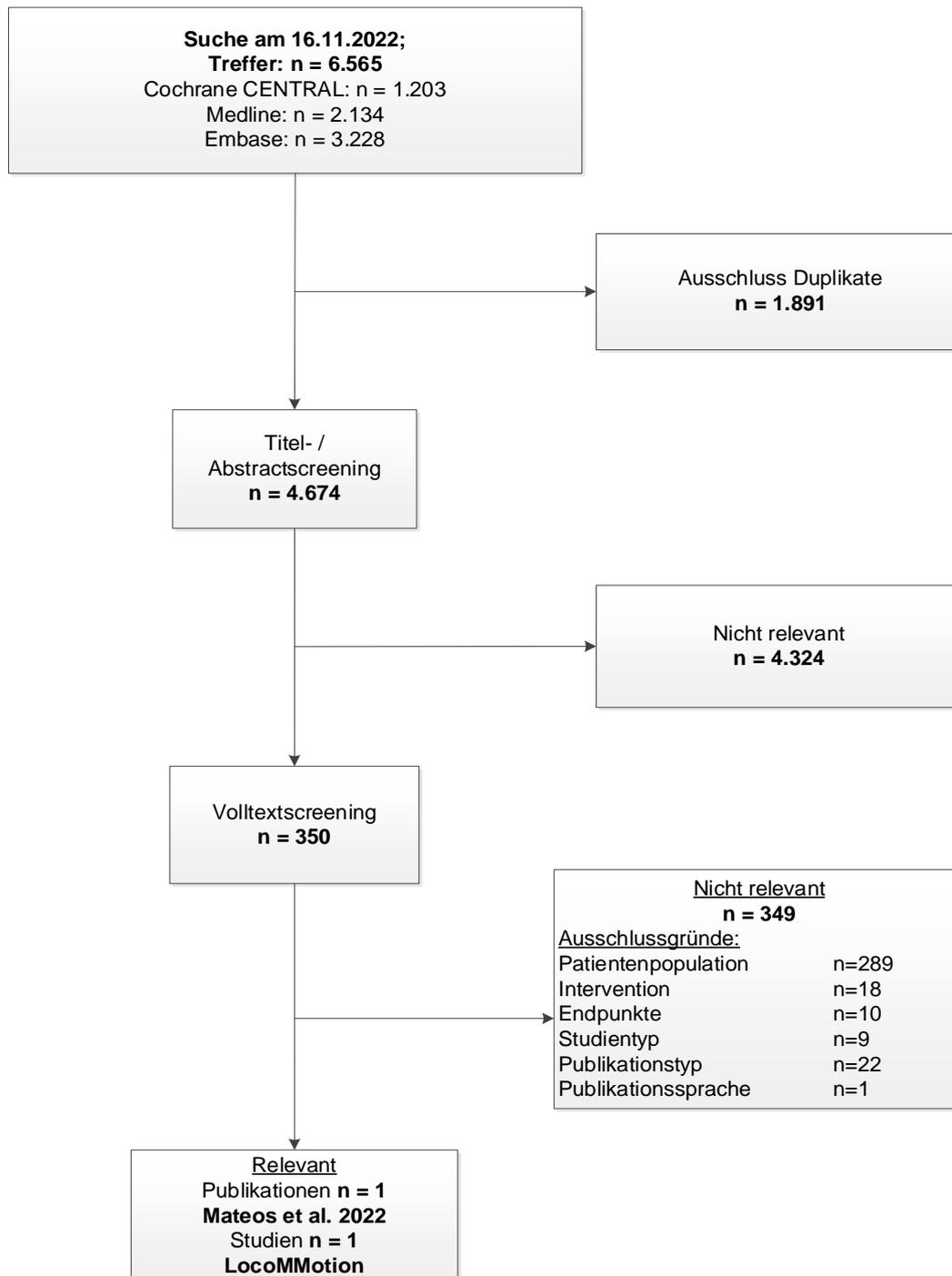


Abbildung 4-557: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien in der beschriebenen Indikation mit einer patientenindividuellen Therapie

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien in dem beschriebenen Anwendungsgebiet unter Auswahl der in den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) definierten Interventionen wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane CENTRAL auf der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 16.11.2022). Die Recherche nach Studien im Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 6.565 Publikationen, von denen 1.891 als Duplikate ausgeschlossen werden. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden von diesen 4.674 Publikationen 4.324 Publikationen für die Bewertung im definierten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 350 verbleibenden Publikationen wird der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Im Volltext-Screening wird eine Publikation identifiziert, die allen definierten Einschlusskriterien für Studien mit patientenindividueller Therapie entspricht: Mateos et al. 2022 (76).

Die Dokumentation der durch Prüfung des Volltextes ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 4-C.

4.3.2.3.1.3 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 4-8) 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 4-145: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
CARTITUDE-1	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT03548207 (77) <u>EU-CTR</u> : EudraCT 2018-000121-32 ^b (78) <u>WHO ICTRP</u> : NCT03548207 (79) JPRN-JapicCTI-195037 (80)	ja	ja (71-73)	abgeschlossen
CARTITUDE-2	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT04133636 (81) <u>EU-CTR</u> : EudraCT 2018-004124-10 (82) <u>WHO ICTRP</u> : NCT04133636 (83)	ja	ja (74)	laufend
CARTIFAN-1	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT03758417 (84) <u>WHO ICTRP</u> : NCT03758417 (85)	ja	nein ^c	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.

b: Nach erfolgreichem Patienteneinschluss in den USA wurden keine zusätzlichen Patienten in EU/EEA rekrutiert

c: Informationen in der identifizierten Publikation von Mi et al. 2022 (75) entsprechen bezüglich der beschriebenen Patientenpopulation nicht den definierten Einschlusskriterien

Abkürzungen: EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials, NCT: National Clinical Trial, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials), WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

Tabelle 4-146: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der Vergleichstherapie

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
LocoMMotion	clinicaltrials.gov : NCT04035226 (57) WHO ICTRP : NCT04035226 (86)	ja	ja (76)	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials, NCT: National Clinical Trial, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials), WHO: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-146 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-146 entsprechen dem Stand vom 06.12.2022.

Die Suchen nach Einträgen mit Ergebnisberichten für die identifizierten Studien in der Studienregisterdatenbank AMIce (vormals AMIS, <http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) und im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) ergaben keine Ergebnisse.

4.3.2.3.1.4 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 Unternehmens, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) 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 4-147: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen 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)
CARTITUDE-1	nein	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Für die Studie CARTITUDE-1 wurde auf der Internetseite des G-BA am 17.01.2023 kein relevanter Eintrag gefunden.

Tabelle 4-148: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen 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)
LocoMMotion	nein	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Für die Studie LocoMMotion wurde auf der Internetseite des G-BA am 17.01.2023 kein relevanter Eintrag gefunden.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 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 4-149: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
einarmige Studien						
CARTITUDE-1	ja	ja	nein	ja (11, 58)	ja (77, 79, 80)	ja (71-73)
Prospektive, nicht-interventionelle Studien						
LocoMMotion	nein	ja	nein	ja (20)	ja (57, 86)	ja (76)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.2 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.

Die in Abschnitt 4.3.2.3.1 identifizierten Studien werden zur Generierung einer nicht randomisierten vergleichenden Analyse im Sinne der Emulation einer Zielstudie herangezogen. Daher erfolgt die Darstellung der Charakteristika dieser Studien sowie des Verzerrungspotenzials auf Studienebene in Kapitel 4.3.2.2.2.

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 4-150: 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 4-151: 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.

Die in Abschnitt 4.3.2.3.1 identifizierten Studien werden zur Generierung einer nicht-randomisierten vergleichenden Analyse im Sinne der Emulation einer Zielstudie herangezogen. Daher erfolgt die Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene in Kapitel 4.3.2.2.3.

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.

Die in Abschnitt 4.3.2.3.1 identifizierten Studien werden zur Generierung einer nicht randomisierten vergleichenden Analyse im Sinne der Emulation einer Zielstudie herangezogen. Daher erfolgt die Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene in Kapitel 4.3.2.2.3.

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.***

Die in Abschnitt 4.3.2.3.1 identifizierten Studien werden zur Generierung einer nicht randomisierten vergleichenden Analyse im Sinne der Emulation einer Zielstudie herangezogen. Daher erfolgt die Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene in Kapitel 4.3.2.2.3.

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).

Tabelle 4-152: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

Studie CARTITUDE-1 NCT03548207
<i>Studiendokumente</i>
Studienberichte USA-Kohorte (11, 58) Studienbericht Japan-Kohorte (59)

Studienprotokoll (87) Amendments USA-Kohorte (88-92) Amendments Japan-Kohorte (93-97) Covid-19 Appendix (98)
Statistischer Analyseplan (55) Statistischer Analyseplan Amendment-1 (99) Statistischer Analyseplan Japan-Kohorte (100)
Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2023 (6, 12, 13)
Publikationen
Berdeja et al. 2021 (71), Martin et al. 2022 (72, 73)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT03548207 (77)
EU-CTR EudraCT 2018-000121-32 (78)
WHO ICTRP NCT03548207 (79) JPRN-JapicCTI-195037 (80)
Studie LOCOMMOTION NCT04035226
Studiendokumente
Studienbericht (20)
Studienprotokoll (60)
Statistischer Analyseplan (56)
Publikationen
Mateos et al. 2022 (76)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT04035226 (57)
WHO ICTRP NCT04035226 (86)

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 drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Ciltacel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus dem nicht-randomisierten Vergleich der einarmigen Phase 1b/2 Zulassungsstudie CARTITUDE-1 und der prospektiven, nicht-interventionellen, einarmigen Studie LocoMMotion.

Der präspezifizierte indirekte Vergleich der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion auf Basis patientenindividueller Daten erfüllt die im IQWiG Rapid Report *Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V* dargelegten Anforderungen zur Nachbildung einer randomisierten Zielstudie (Target Trial Emulation) (siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.6). Die Studie LocoMMotion wurde entlang des Studiendesigns der Studie CARTITUDE-1 mit weitestgehend identischen Einschlusskriterien konzipiert. Die jeweiligen Studienpopulationen wurden für das vorliegende Dossier zugeschnitten, um vollumfänglich der bewertungsrelevanten Population des Anwendungsgebiets zu entsprechen. Darüber hinaus wurde bei der Definition der Analyse-Population der Studie LocoMMotion berücksichtigt, dass die eingeschlossenen Patienten eine Behandlung erhalten haben, welche einer adäquaten Umsetzung der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Vergleichstherapie entspricht. Um die Strukturgleichheit beider Behandlungsgruppen zu gewährleisten, wurde der Vergleich für alle systematisch identifizierten, relevanten Confounder adjustiert. Im Sinne der Target-Trial-Emulation wird hierbei insbesondere mit dem ATT-Ansatz eine Analyse-Population generiert, welche innerhalb einer theoretisch konzipierten RCT, die zur Untersuchung der zugrundeliegenden Fragestellung geeignet ist, eingeschlossen worden wäre. Die in den Studien identisch operationalisierten Endpunkte wurden in einem präzise definierten Beobachtungszeitraum erhoben und die Analyse erfolgt gemäß ITT-Prinzip. Im Gesamtbild entspricht die der Nutzenbewertung zugrunde liegende Evidenz der Evidenzstufe einer prospektiv vergleichenden Kohortenstudie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die vorliegende Evidenz erlaubt das Treffen belastbarer Aussagen über das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ciltacel im gegenständlichen Anwendungsgebiet.

Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird in Anhang 4-F beschrieben und für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls, Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und der Endpunkte zur Verträglichkeit wird als hoch eingestuft.

Detaillierte Ausführungen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse aus der emulierten Zielstudie CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion auf den deutschen Versorgungskontext sind Abschnitt 4.3.2.2.7 zu entnehmen. Insbesondere die vorgenommene Adjustierung der Analysen mittels ATT-Ansatz stellt die Übertragbarkeit der Analyse-Ergebnisse auf ein CAR-T-Zelltherapie geeignetes Patientenkollektiv sicher. Die analysierte Studienpopulation bildet somit und unter Einbezug der vergleichbaren Patientencharakteristika das relevante Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext adäquat ab.

In der Gesamtschau und insbesondere unter Berücksichtigung der über die verschiedenen Analyse- und Adjustierungsmethoden hinweg konsistenten Effektschätzer wird die Aussagekraft des Vergleichs der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion als hoch bewertet. Die Ergebnisse der dargestellten Analysen erlauben somit belastbare 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 drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ciltacel im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie ergibt sich im gegenständlichen Anwendungsgebiet aus den Ergebnissen der emulierten Zielstudie aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion. 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 bestätigten Verschlechterung* zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ciltacel herangezogen. Für die vergleichenden Analysen wird der finale Datenschnitt der Studie CARTITUDE-1 und die vierte Interimsanalyse der Studie LocoMMotion herangezogen.

4.4.2.1 Mortalität

4.4.2.1.1 Gesamtüberleben

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung des Multiplen Myeloms.

In der naiven vergleichenden Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,30 [0,20; 0,46]; p=0,0001). Die Ausprägung des vorliegenden Effektes wird durch die Größe des Effektschätzers sowie Präzision des zugehörigen Konfidenzintervalls deutlich und erlaubt eine belastbare Quantifizierung des Therapieeffektes von Ciltacel in der gegebenen Zielpopulation. Mithilfe der adjustierten vergleichenden Analyse (Propensity Score-basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz) kann darüber hinaus etwaige Verzerrung minimiert und die Quantifizierbarkeit des Therapieeffektes von Ciltacel unterstrichen werden. In der adjustierten Analyse ist das Risiko zu versterben nach Behandlung mit Ciltacel um 75% geringer als unter Behandlung mit einer

patientenindividuellen Therapie (HR=0,25 [0,16; 0,38]; $p<0,0001$). Die mediane Überlebenszeit ist nach Behandlung mit Ciltacel nach 28,55 Monaten Nachbeobachtungszeit nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mindestens verdreifacht (NE vs. 8,87 Monate). Die Verkürzung des medianen Überlebens in der Studie LocoMMotion nach Adjustierung mittels Propensity Score-basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz weist darauf hin, dass die zugrundeliegende Biologie des Myeloms die wichtigste Determinante der Erkrankung darstellt. Durch die Angleichung des Patientenkollektivs auf das besonders behandlungsbedürftige Kollektiv der Studie CARTITUDE-1 fällt in der vergleichenden Analyse der Fokus insbesondere auf stark vorbehandelte und refraktäre Patienten, die eine aggressive Erkrankung aufweisen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen dabei auf, dass die in der LocoMMotion angewandten, verfügbaren Standardtherapien für dieses Patientenkollektiv keine zufriedenstellende Wirksamkeit aufweisen können. Wie sich aus der Analyse zeigt, sind relativ zur Erkrankungsschwere andere Faktoren wie das Alter oder der ECOG Performance Status der Patienten bei der Frage der Wirksamkeit von nachgelagerter Bedeutung. Die Ergebnisse der durchgeführten umfassenden Sensitivitätsanalysen sind in Ausprägung und Präzision des Effektes durchweg konsistent und unterstützen damit die Belastbarkeit der vorliegenden Evidenz zum Gesamtüberleben. Tabelle 4-153 zeigt eine Übersicht der Effektschätzer aller durchgeführten Analysen für das Gesamtüberleben.

Tabelle 4-153: Effektschätzer der durchgeführten Analysen für das Gesamtüberleben

Analysemethode	HR [95%-KI]; p-Wert
Naive Analyse	0,30 [0,20; 0,46] $p<0,0001$
Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz	0,24 [0,16; 0,38] $p<0,0001$
Sensitivitätsanalysen	
Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz (alternatives Adjustierungsset)	0,22 [0,14; 0,34] $p<0,0001$
Multivariable Regression	0,29 [0,17; 0,49] $p<0,0001$
Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATE-Ansatz mit Trunkierung	0,28 [0,18; 0,43] $p<0,0001$
Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATE-Ansatz mit Trimmung	0,27 [0,16; 0,46] $p<0,0001$

Propensity Score basiertes Matching	0,27 [0,15; 0,51] <0,0001
Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt); ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)	

4.4.2.1.2 Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Mortalität

Eine Überlebenszeitverlängerung des hier beobachteten Ausmaßes ist im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang unerreicht. Die Ausprägung des vorliegenden Effektes wird im naiven Vergleich durch die Größe des Effektschätzers sowie Präzision des zugehörigen Konfidenzintervalls deutlich und erlaubt eine belastbare Quantifizierung des Therapieeffektes. Es zeigt sich zudem eine sehr hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen der naiven vergleichenden Analyse sowie verschiedenen adjustierten Analysen, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt, und die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens unterstreicht. Angesichts der weit fortgeschrittenen und stark vorbehandelten Erkrankung der Patienten im Anwendungsgebiet, stellt der Effekt von Ciltacel auf das Gesamtüberleben eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer dar. Insgesamt liegt somit eine nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ergibt sich für die Nutzenkategorie Mortalität ein **erheblicher Zusatznutzen**.

4.4.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls*, *EQ-5D VAS* und den (*Items der*) *Symptomskalen des EORTC QLQ-C30* und *QLQ-MY20* abgeleitet. Zudem wird der klinisch relevante Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* dargestellt.

4.4.2.2.1 Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, oftmals aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Häufig ist das progrediente Voranschreiten der Erkrankung durch das Auftreten charakteristischer, schwerwiegender Symptome geprägt. In der Behandlung des Multiplen Myeloms werden Patienten daher eng überwacht. Sofern sich in der patientenindividuellen Betrachtung ein Hinweis für eine bevorstehende Manifestation von bedrohlichen Symptomen ergibt, erfolgt in aller Regel eine unmittelbare Intervention, indem eine neue Myelomtherapie eingeleitet wird, um bereits das erstmalige Auftreten schwerwiegender Symptome zu verhindern. Der Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit der Zunahme der Morbidität und bevorstehenden teils lebensbedrohlichen Komplikationen, welche das Unterlassen dieser Intervention zur Folge hätte. Im Kontext einer

CAR-T-Zelltherapie ist besonders hervorzuheben, dass die Einleitung einer nachfolgenden Myelomtherapie außerdem das Ende eines therapiefreien Intervalls bedeutet. Während einer unter einer CAR-T-Zelltherapie andauernden Phase der Krankheitsstabilität sind Patienten weder dem fortgesetzten Risiko von kumulativen Toxizitäten noch etwaigen emotionalen, physischen oder logistischen Belastungen einer Dauertherapie ausgesetzt. Andauernde Therapiefreiheit nach einer CAR-T-Zelltherapie ist somit ein angestrebtes Ziel von herausragender Bedeutung und eigenständiger Patientenrelevanz.

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Das Risiko, nach Behandlung mit Ciltacel eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen zu müssen, ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 85% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR= 0,15 [0,10; 0,22]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls ist nach Behandlung mit Ciltacel nach 28,55 Monaten Nachbeobachtungszeit nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mindestens versechsfacht (NE vs. 4,37 Monate). Die Ergebnisse der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse sind konsistent.

4.4.2.2 EQ-5D VAS

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

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung. Das Risiko, nach Behandlung mit Ciltacel eine bestätigte Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erfahren, ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 69% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,31 [0,16; 0,57]; $p = 0,0002$). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist nach Behandlung mit Ciltacel nach 22,08 Monaten Nachbeobachtungszeit nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mehr als verdoppelt (NE vs. 8,48 Monate). Die Ergebnisse der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse sind konsistent.

4.4.2.3 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

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

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten

der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung der Schmerzsymptomatik. Das Risiko, nach Behandlung mit Ciltacel eine bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Schmerz* zu erfahren, ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 63% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,37 [0,22; 0,60]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist nach Behandlung mit Ciltacel nach 22,08 Monaten Nachbeobachtungszeit nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mehr als verdoppelt (NE vs. 8,48 Monate). Die Ergebnisse der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse sind konsistent.

Zusätzlich zeigt sich in der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung der Obstipationssymptomatik. Das Risiko, nach Behandlung mit Ciltacel eine bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Obstipation* zu erfahren, ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 49% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,51 [0,26; 0,99]; $p = 0,0480$). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die Ergebnisse bestätigen sich in der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse nicht.

4.4.2.2.4 EORTC QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen

Das Item *Unruhe und Aufregung* einer Symptomskala des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-MY20 ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf myelomassoziierte Symptomatik zu detektieren.

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung.

4.4.2.2.5 Progressionsfreies Überleben

Die Bedeutung des progressionsfreien Überlebens als klinisch relevanter Endpunkt zeigt sich in der herausgehobenen Rolle als primärer Endpunkt in pivotalen klinischen Studien in der Onkologie. Die Progressionsfreiheit stellt ein relevantes klinisches Therapieziel dar. Insbesondere mehrfach vorbehandelte Patienten, sollen möglichst lange in stabiler Remission gehalten werden, um eine positive Prognose im Hinblick auf den Gesundheitszustand und das Gesamtüberleben aufrechtzuerhalten. 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.

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Das Risiko einer Progression ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 83% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR= 0,17 [0,12; 0,24]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur Progression kann nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie mehr als versechsfacht werden (27,43 Monate vs. 3,88 Monate). Die Ergebnisse der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse sind konsistent.

4.4.2.2.6 Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Morbidität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität eine Überlegenheit von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Die Einleitung einer nachfolgenden Therapie kann nach Behandlung mit Ciltacel signifikant verzögert werden. Dies bildet ein therapiefreies Intervall bei gleichzeitiger Krankheitsstabilität ab, ein Therapieziel, welches unter Behandlung mit bislang verfügbaren Therapieoptionen nicht erreicht werden konnte. Schwerwiegende, bedrohliche Symptome, welche die Einleitung einer nachfolgenden Therapie notwendig machen, werden verzögert bzw. verhindert. Unterstützend zeigt sich im Hinblick auf sämtliche Ansprechparameter die signifikante Überlegenheit von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Zusätzlich wird eine bestätigte Verschlechterung im Hinblick auf den patientenberichteten Gesundheitszustand und patientenberichtete Symptomatik signifikant verzögert. Für die patientenberichteten Endpunkte liegt aufgrund der vorliegenden Verzerrung auf Endpunktebene eine mäßige Ergebnissicherheit vor. Aus den übrigen Endpunkten der Nutzenkategorie Morbidität lassen sich belastbare Aussagen ableiten. Es zeigt sich eine sehr hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen der naiven vergleichenden Analyse sowie verschiedenen adjustierten Analysen, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt, und eine Quantifizierung des Zusatznutzens erlaubt. Insgesamt ergibt sich 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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten des *EORTC QLQ-C30 Allgemeinen Gesundheitszustandes* und der (*Items der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20*) abgeleitet.

4.4.2.3.1 EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

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

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung der *Emotionalen Funktion*. Das Risiko, nach Behandlung mit Ciltacel eine bestätigte Verschlechterung auf der Skala *Emotionale Funktion* zu erfahren, ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 80% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,20 [0,10; 0,41]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist nach Behandlung mit Ciltacel nach 22,08 Monaten Nachbeobachtungszeit nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie um mindestens 8 Monate verlängert (NE vs. 13,569 Monate). Die Ergebnisse der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse sind konsistent.

Zusätzlich zeigt sich in der naiven Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung der *Kognitiven Funktion*. Die Ergebnisse bestätigen sich nicht in der mittels ATT-Ansatz adjustierten Analyse.

4.4.2.3.2 EORTC QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen

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

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine bestätigte Verschlechterung der *Gedanken an die Erkrankung*, der *Besorgnis über das Sterben* und der *Besorgnis über den Gesundheitszustand in der Zukunft*. Das Risiko, nach Behandlung mit Ciltacel eine bestätigte Verschlechterung hinsichtlich der benannten Items zu erfahren, ist basierend auf der adjustierten Analyse (ATT-Ansatz) nach Behandlung mit Ciltacel 88%, 92% und 77% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,12 [0,05; 0,28]; $p < 0,0001$, HR=0,08 [0,03; 0,21]; $p < 0,0001$ und HR=0,23 [0,11; 0,48]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist nach Behandlung mit Ciltacel nach 22,08 Monaten Nachbeobachtungszeit jeweils nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mindestens verdoppelt (NE vs. 13,569 Monate bzw. 8,476 Monate). Die Ergebnisse der naiven Analyse und der mittels multivariabler Regression adjustierten Analyse sind konsistent.

4.4.2.3.3 Fazit der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass die bestätigte Verschlechterung im Hinblick auf das Funktionsniveau, den Gesundheitszustand und weitere relevante, myelomassoziierte Funktionen, welche die Lebensqualität beeinträchtigen, nach Behandlung mit Ciltacel signifikant verzögert wird. Das

Vorliegen der Unterschiede zugunsten von Ciltacel in dem gegebenen Ausmaß kann nicht allein durch Zufallseffekte erklärt werden und deutet auf einen Vorteil durch Ciltacel in der Nutzenkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin. Angesichts der mäßigen Ergebnissicherheit aufgrund der vorliegenden Verzerrung auf Endpunktebene kann jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ergibt sich für die Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie in den Gesamtraten und zu den statistisch signifikanten unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT dargestellt. Weiterführend wird eine Darstellung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse vorgenommen.

Bei Betrachtung der Hazard Ratios der Auswertungen der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ist zu berücksichtigen, dass es sich bei Ciltacel um eine einmalige Infusion handelt. Bei den beobachteten unerwünschten Ereignissen handelt es sich zu weiten Teilen um spezifische Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien, welche mit dem Wirkmechanismus einhergehen und unmittelbar nach der Infusion erwartet werden. Das Risiko für weitere unerwünschte Ereignisse dieser Art ist nach einmaligem Überwinden deutlich reduziert. Die Vergleichstherapie umfasst verschiedene patientenindividuelle Therapien, welche über einen längeren Zeitraum, in der Regel bis zur Krankheitsprogression, verabreicht werden, sodass unerwünschte Ereignisse zwar gehäuft zu Behandlungsbeginn beobachtet werden, jedoch über den gesamten Behandlungsverlauf auftreten können. Für eine angemessene Interpretation der Ergebnisse zur Verträglichkeit ist es notwendig, auch die Dauer der unerwünschten Ereignisse zu berücksichtigen.

4.4.2.4.1 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von jeglichen UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden UE nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Eine detaillierte Charakterisierung der subsummierten Ereignisse folgt auf Ebene der SOC und PT.

4.4.2.4.2 Unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* der Kategorie *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Hierunter fallen die PT *Anämie*, *Neutropenie*, *Thrombozytopenie*, *Leukopenie*, *Lymphopenie* und *Febrilen Neutropenie*, für die sich ebenfalls jeweils ein statistisch

signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* zeigt.

Anämien sind als unerwünschte Ereignisse charakteristisch bei hämatologischen Erkrankungen und führen bei betroffenen Patienten zu Müdigkeit. Sie können länger anhalten, sind jedoch in der Regel gut behandelbar und verlaufen zumeist unproblematisch. Das Auftreten weiterer Zytopenien (Neutropenien, 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. Insbesondere da es sich um bekannte und erwartete unerwünschte Ereignisse handelt, liegt bei behandelnden Ärzten entsprechende Erfahrung vor. Febrile Neutropenien gehen mit einer erhöhten Körpertemperatur einher und können mit einem schwereren Verlauf verbunden sein. Die nach Behandlung mit Ciltacel aufgetretenen febrilen Neutropenien des Schweregrads ≥ 3 waren von kurzer Dauer (im Median 5,5 Tage). Kein Patient verstarb infolge einer febrilen Neutropenie.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Infektionen und parasitären Erkrankungen* der Kategorien *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Hierunter fällt die PT Pneumonie, für die sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt.

Die erhöhte Infektionsneigung ergibt sich aus dem vermehrten Auftreten von Zytopenien. Infektionen stellen unabhängig von der Therapieform die häufigste Komplikation im Multiplen Myelom dar (7). Da Infektionen somit bekannte und erwartete unerwünschte Ereignisse darstellen, sind Richtlinien für die Prophylaxe vorhanden. Die nach Behandlung mit Ciltacel aufgetretenen Infektionen dauerten im Median 7 Tage an. Drei Patienten verstarben infolge einer Infektion.

SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Stoffwechsel und Ernährungsstörungen* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Hierunter fallen die PT *Hypophosphatämie* und *Hyponatriämie*, für die sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt.

Sowohl Hypophosphatämien als auch Hyponatriämien sind als unerwünschte Ereignisse typisch bei CAR-T-Zelltherapien. Je nach Schweregrad kann eine ausbleibende Behandlung

problematische Folgen für den Patienten haben, die UE sind jedoch durch die Verabreichung von Natrium- oder Kaliumphosphat bzw. Kochsalzlösung gut behandelbar. Die nach Behandlung mit Ciltacel aufgetretenen Hypophosphatämien bzw. Hyponatriämien dauerten im Median 2 bzw. 4 Tage an und verliefen in keinem Fall tödlich.

SOC Untersuchungen

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Untersuchungen* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Hierunter fallen die PT *Aspartataminotransferase erhöht* und *Gamma-Glutamyltransferase erhöht*, für die sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt.

Erhöhte Werte der Aspartat-Aminotransferase und Gamma-Glutamyltransferase werden häufig unter CAR-T-Zelltherapien beobachtet und stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Zytokin-Freisetzungssyndromen, welche charakteristisch für den zugrundeliegenden Wirkmechanismus sind. Die beobachteten erhöhten Werte nach Behandlung mit Ciltacel zogen bei keinem Patienten fatale Komplikationen nach sich.

SOC Gefäßerkrankungen

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Gefäßerkrankungen* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Hierunter fällt die PT *Hypertonie*, bei der sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt. Die in der Studie CARTITUDE-1 beobachteten Hypertonien treten zumeist unmittelbar nach der Infusion auf. Die nach Behandlung mit Ciltacel aufgetretene Hypertonien zogen bei keinem Patienten fatale Komplikationen nach sich.

SOC Erkrankungen des Nervensystems

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Nervensystems* der Kategorien *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende UE* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Ein bekanntes unerwünschtes Ereignis, welches als Erkrankung des Nervensystems klassifiziert wird und häufig unter CAR-T-Zelltherapien auftritt, stellt das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (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 parkinsonähnliche Symptome dar. Die nach Behandlung mit Ciltacel aufgetretenen neurologischen Nebenwirkungen waren in der Regel von kurzer Dauer (Median 2 Tage). In einem Fall verlief eine Neurotoxizität tödlich. Seit der Durchführung der pivotalen Studie CARTITUDE-1 hat sich der Umgang mit neurologischen Nebenwirkungen in der Versorgung deutlich weiterentwickelt (8). 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. Bei ersten Anzeichen soll eine Hospitalisierung des Patienten erfolgen, um auf einen etwaigen schweren Verlauf unmittelbar reagieren zu können (9, 10).

SOC Erkrankungen des Immunsystems

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Immunsystems* der Kategorie *Schwerwiegende UE* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Hierunter fällt die PT *Zytokin-Freisetzungssyndrom*, bei der sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwerwiegende UE* zeigt.

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. In schweren Fällen können Komplikationen wie kardiale Dysfunktion, neurologische Toxizität und hämophagozytische Lymphohistiozytose auftreten. Die behandelnden Ärzte wie auch Patienten 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 Patienten erfolgen, um auf einen etwaigen schweren Verlauf unmittelbar reagieren zu können. Die durch Zytokin-Freisetzungssyndrome bedingte (verlängerte) Hospitalisierung der Patienten hat deren Klassifizierung als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zur Folge. Der ausgeprägte Effekt zuungunsten von Ciltacel im Hinblick auf das Zytokin-Freisetzungssyndrom spiegelt sich in einer Betrachtung nach Schweregrad nicht wider, da lediglich 5 Patienten unter Ciltacel ein Zytokin-Freisetzungssyndrom Grad ≥ 3 aufwiesen. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom tritt zeitnah zur Infusion von Ciltacel auf, im Median nach 7 Tagen (Bereich 1-12 Tage) (9). Die nach Behandlung mit Ciltacel beobachteten schwerwiegenden Ereignisse dauerten im Median 3 Tage an. Ein Patient verstarb infolge des

Zytokin-Freisetzungssyndroms. In diesem Fall handelte es sich um einen Patienten mit einer hohen Tumorlast und zahlreichen Komorbiditäten (11).

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Ermüdung* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Die Ermüdung steht im direkten Zusammenhang mit dem Auftreten von Anämien, welche ein bekanntes und häufiges unerwünschtes Ereignis bei hämatologischen Erkrankungen im Allgemeinen darstellt, gut behandelbar ist und keine weiteren Komplikationen nach sich zieht.

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

In der adjustierten vergleichenden Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes Auftreten von *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Bei den subsummierten Ereignissen kann es sich um charakteristische Symptome einer reversible Infusionsreaktion handeln, die bei CAR-T-Zelltherapien zuweilen beobachtet werden.

4.4.2.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Neurotoxizität
- Tumorlysesyndrom
- Sekundärmalignome

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Zytokin-Freisetzungssyndromen* und *Neurotoxizitäten* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Diese Beobachtung ist konsistent mit den Ergebnissen in den *SOC Erkrankungen des Immunsystems (PT Zytokin-Freisetzungssyndrom)* und *Erkrankungen des Nervensystems*. Es zeigt sich kein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Tumorlysesyndromen* oder *Sekundärmalignomen* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

4.4.2.4.4 Fazit der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Sowohl bei der Betrachtung der Gesamtraten der Verträglichkeit als auch auf Ebene der SOC und PT und den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigen sich signifikante

Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Die charakteristischen unerwünschten Ereignisse nach Behandlung mit Ciltacel sind in der Regel nur von kurzer Dauer und ziehen zumeist keine langfristigen Komplikationen nach sich. Bei den beobachteten unerwünschten Ereignissen handelt sich um spezifische Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien, welche mit dem Wirkmechanismus einhergehen und unmittelbar nach der Infusion erwartet werden. Somit verringert sich das Risiko für unerwünschte Ereignisse nach einmaligem Überwinden in den ersten Tagen und Wochen nach der Infusion deutlich. 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. Die unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen nur von kurzer Dauer und im Verlauf nicht derart, dass sie zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Statistisch signifikante Interaktionen treten bei allen Endpunkten vereinzelt auf. Es ist kein eindeutiges Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum ISS-Stadium zeigen sowohl beim Gesamtüberleben als auch bei der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls Unterschiede zwischen den ISS-Stadien I und II und dem ISS-Stadium III. Die gegebene Datengrundlage lässt unter Berücksichtigung geringer Patientenzahlen keine abschließende Aussage zum ISS-Stadium III zu. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtschau

Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten“ kann eine statistisch signifikante Überlebenszeitverlängerung in bislang unerreichtem Ausmaß erzielt werden. Außerdem ergibt sich ein therapierelevanter Nutzen durch das Erreichen eines therapiefreien Intervalls bei gleichzeitiger Krankheitsstabilität und die Verhinderung bzw. Verzögerung schwerer bzw. schwerwiegender Symptome. Die sehr hohe Konsistenz zwischen den Effektschätzern und deren Effektstärke und Präzision in der naiven vergleichenden Analyse sowie in den verschiedenen adjustierten Analysen bestätigen die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen und erlauben eine Quantifizierung des Zusatznutzens. Die unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen nur von kurzer Dauer, lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren und können daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen.

Die Verlängerung der Überlebenszeit ist in der Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms als wichtigstes Therapieziel anzusehen. Insbesondere in hinteren

Therapielinien beim Vorliegen einer mehrfach 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 ein **erheblicher Zusatznutzen** für Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Die nachfolgende Tabelle 4-154 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit, unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der emulierten Zielstudie aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion, zusammen. Eine Darstellung der Effektschätzer inklusive 95%-KI und p-Wert erfolgt für signifikante patientenrelevante und ergänzend dargestellte Endpunkte.

Tabelle 4-154: Gesamtschau der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der emulierten Zielstudie CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	
Gesamtbewertung erheblicher Zusatznutzen	
Mortalität erheblicher Zusatznutzen	
Gesamtüberleben	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 14,19 Monate HR= 0,30 [0,20; 0,46]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,87 Monate HR= 0,24 [0,16; 0,38]; p<0,0001
Morbidität beträchtlicher Zusatznutzen	
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 5,35 Monate HR=0,24 [0,17; 0,34]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 4,37 Monate HR= 0,15 [0,10; 0,21]; p<0,0001
EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 23,42 Monate HR=0,43 [0,23; 0,82]; p=0,0097	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,48 Monate HR=0,30 [0,16; 0,57]; p=0,0002
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
Schmerz	

<i>Naive Analyse</i> NE vs. 10,15 Monate HR=0,47 [0,28; 0,77]; p=0,0029	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,48 Monate HR=0,37 [0,22; 0,60]; p<0,0001
Obstipation	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE HR=0,51 [0,26; 0,99]; p=0,0480
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> k. A. ^a
Progressionsfreies Überleben (klinisch relevant)	
<i>Naive Analyse</i> 27,43 vs. 4,60 Monate HR= 0,25 [0,17; 0,35]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 27,43 vs. 3,88 Monate HR= 0,17 [0,12; 0,24]; p<0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> k. A. ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
Kognitive Funktion	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 13,60 Monate HR=0,56 [0,33; 0,96]; p=0,0351	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> k. A. ^a
Emotionale Funktion	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 19,94 Monate HR=0,30 [0,14; 0,61]; p=0,0010	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 13,57 Monate HR=0,20 [0,10; 0,41]; p<0,0001
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
Gedanken an die Erkrankung	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=0,18 [0,08; 0,43]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 13,57 Monate HR=0,12 [0,05; 0,28]; p<0,0001
Besorgnis über das Sterben	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,48 Monate

HR=0,15 [0,06; 0,39]; p<0,0001	HR=0,08 [0,03; 0,20]; p<0,0001
Besorgnis über den Gesundheitszustand in der Zukunft	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=0,42 [0,20; 0,88]; p=0,0220	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,48 Monate HR=0,23 [0,11; 0,48]; p<0,0001
Verträglichkeit	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	
<i>Naive Analyse</i> 0,05 vs. 0,69 Monate HR=1,95 [1,51; 2,50]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 0,05 vs. 0,63 Monate HR=2,02 [1,56; 2,62]; p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	
<i>Naive Analyse</i> 1,51 vs. 3,614 Monate HR=2,77 [2,07; 3,70]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,51 vs. 6,44 Monate HR=4,86 [3,51; 6,74]; p<0,0001
Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> 2,37 vs. NE Monate HR=1,84 [1,31; 2,57]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 2,37 vs. NE Monate HR=1,76 [1,25; 2,73] p=0,0013
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT	
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 1,31 vs. 15,70 Monate HR=5,25 [3,75; 7,35]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,31 vs. 8,31 Monate HR=9,82 [6,61; 14,61]; p<0,0001
<i>PT Neutropenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 1,58 vs. NE Monate HR=15,60 [9,69; 25,13]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,58 vs. NE Monate HR=22,23 [13,17; 37,51]; p<0,0001
<i>PT Anämie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 1,77 vs. NE Monate HR=8,86 [5,37; 14,62]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,77 vs. NE Monate HR=20,16 [10,04; 40,45]; p<0,0001

<i>PT Thrombozytopenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 2,23 vs. NE Monate HR=4,38 [2,84; 6,78]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 2,23 vs. 8,31 Monate HR=7,37 [4,36; 12,46]; p<0,0001
<i>PT Leukopenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 1,91 vs. NE Monate HR=16,83 [7,92; 35,76]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,91 vs. NE Monate HR=27,00 [10,55; 69,08]; p<0,0001
<i>PT Lymphopenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 2,04 vs. NE Monate HR=11,42 [5,85; 22,28]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 2,04 vs. NE Monate HR=16,68 [7,58; 36,71]; p<0,0001
<i>PT Febrile Neutropenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=18,46 [3,47; 98,15]; p=0,0006	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate 17,31 [3,53; 84,84]; p=0,0004
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=1,87 [1,06; 3,30]; p=0,0309	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,18 Monate HR=2,76 [1,46; 5,21]; p=0,0018
<i>PT Pneumonie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=11,59 [1,64; 82,24]; p=0,0142
<i>SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=8,09 [3,13; 20,90]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=14,86 [4,25; 51,93]; p<0,0001
<i>PT Hypophosphatämie</i>	

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate 9 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate 9 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar
PT Hyponatriämie	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=9,29 [1,14; 75,56]; p=0,0371	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=6,13 [1,04; 36,25]; p=0,0454
SOC Untersuchungen	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=5,47 [2,17; 13,76]; p=0,0003	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=16,45 [3,59; 75,44]; p=0,0003
PT Aspartataminotransferase erhöht	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=19,09 [2,19; 166,59]; p=0,0076	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> k. A. ^a
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=6,84 [1,33; 35,24]; p=0,0215	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=16,87 [1,21; 234,90] p=0,0355
SOC Gefäßerkrankungen	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=4,19 [1,36; 12,86]; p=0,0124	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=14,02 [2,15; 91,53]; p=0,0058
PT Hypertonie	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=9,55 [1,41; 64,70]; p=0,0208
SOC Erkrankungen des Nervensystems	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	

<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=5,25 [1,47; 18,73]; p=0,0107	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=6,33 [1,58; 25,39]; p=0,0092
Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=6,26 [1,83; 21,45]; p=0,0035	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=12,87 [2,27; 73,11]; p=0,0039
SOC Erkrankungen des Immunsystems	
Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=14,00 [3,28; 59,80]; p=0,0004	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=15,35 [3,42; 68,98]; p=0,0004
PT Zytokin-Freisetzungssyndrom	
Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate 21 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate 21 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar
PT Ermüdung	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=11,73 [1,49; 92,75]; p=0,0196	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=31,66 [1,51; 870,44]; p=0,0410
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=7,98 [1,60; 39,86]; p=0,0114
UE von besonderem Interesse (AESI)	
Zytokin-Freisetzungssyndrom	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate 5 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar	<i>Adjustierte Analyse (ATT)</i> NE vs. NE Monate 5 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar
Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate 21 versus 0 Ereignisse	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate 21 versus 0 Ereignisse

HR=nicht berechenbar	HR=nicht berechenbar
Neurotoxizität	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
<i>Naive Analyse</i> 8,31 vs. NE Monate HR= 6,71 [2,11; 21,36]; p=0,0013	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 8,31 vs. NE Monate HR=4,32 [1,63; 11,46]; p=0,0033
Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR= 29,59 [3,98; 220,08]; p=0,0009	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=6,94 [2,43; 19,80]; p=0,0003
<p>a: Es liegen keine signifikanten Ergebnisse aus der zeitadjustierten Analyse vor.</p> <p>Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); bzw.: beziehungsweise; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions Questionnaire; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6, 12, 13)</p>	

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 4-155: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten</i>	Erheblicher 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.

Im Anwendungsgebiet der gegenständlichen Nutzenbewertung von Ciltacel konnten in einer SLR (Suchzeitpunkt: 24.11.2022 bzw. 06.12.2022 für die Studienregisterrecherche) keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden. Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie wird ein indirekter Vergleich der einarmigen Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion in Form einer emulierten Zielstudie (Target Trial Emulation) vorgelegt. Dabei ist das Studiendesign der Studie LocoMMotion spezifisch angelegt, um einen belastbaren, präspezifizierten indirekten Vergleich mit der Studie CARTITUDE-1 durchzuführen.

Der vorgelegte Vergleich von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie umfasst Ergebnisse aus den Nutzenkategorien der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit. Alle Analysen wurden auf Grundlage patientenindividueller Daten der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion durchgeführt. Es werden Ergebnisse naiver Analysen sowie adjustierter Analysen dargestellt. Der Umfang und die Qualität der dargestellten vergleichenden Evidenz liefern belastbare Erkenntnisse für

Wirksamkeit und Sicherheit, insbesondere über den Effektivvorteil im Gesamtüberleben von Ciltacel gegenüber der Vergleichstherapie. Die auf den Ergebnissen einer systematischen Confounderanalyse basierende Adjustierung der Analysen minimiert darüber hinaus etwaige Verzerrung und unterstreicht die Quantifizierbarkeit des Therapieeffektes von Ciltacel auf Basis der naiven Analysen.

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.

Die in Abschnitt 4.5.1 beschriebene emulierte Zielstudie entspricht der Evidenzstufe nicht randomisierter vergleichender Studien. Um die Strukturgleichheit der zu vergleichenden Populationen bei fehlender Randomisierung zu gewährleisten, wird eine Adjustierung für relevante Confounder vorgenommen.

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 2--5¹⁷, Molenberghs 2-1¹⁸). 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.

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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2--6¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2--6²⁰) 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. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der*

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report. IQWiG-Berichte - Nr. 863. Version 1.1. Stand: 13.05.2020. 2020 [abgerufen am: 17.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnahе-daten-zum-zweckeder-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.*
2. Miettinen O. *Confounding and effect-modification*. Am J Epidemiol. 1974;100(5):350-353.
 3. Greenland S, Morgenstern H. *Confounding in health research*. Annual review of public health. 2001;22:189-212.
 4. Hernán MA, Robins JM. *Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available*. Am J Epidemiol. 2016;183(8):758-764.
 5. Rothman KJ, Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S. *Confounding and confounders*. Modern epidemiology. Fourth edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2021.
 6. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen (Baselinecharakteristika, Medianes Follow-Up, Behandlungsabbrüche, Therapieregime, Wirksamkeitsendpunkte)*. 2023.
 7. Paradisi F, Corti G, Cinelli R. *Infections in multiple myeloma*. Infect Dis Clin North Am. 2001;15(2):373-384, vii-viii.
 8. Cohen AD, Parekh S, Santomaso BD, Perez-Larraya JG, van de Donk NWCJ, Arnulf B, et al. *Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucl in CARTITUDE studies*. Blood Cancer Journal. 2022;12(2):32.
 9. Janssen-Cilag GmbH. *Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – medizinisches Fachpersonal im CAR-T Behandlungszentrum. Version: 1.0. Stand der Information: Mai 2022*. 2022.
 10. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation CARVYKTI® Infusionsdispersion. Stand: Dezember 2022*. 2022 [abgerufen am: 14.02.2023]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
 11. Janssen Research and Development. *Clinical Study Report - Reporting Interval. 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. CARTITUDE-1 Study Number: 68284528MMY2001; Study Phase: 1b-2. CARVYKTI™. JNJ-68284528 (ciltacabtagene autoleucl). Indication: Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Date: 21 June 2022*. 2022.
 12. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen (Patientenberichtete Endpunkte)*. 2023.
 13. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen (Verträglichkeit)*. 2023.
 14. Sozialgesetzbuch V (SGB V). *§ 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung*. 1988 [abgerufen am: 23.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-220. (Datum: 18. Februar 2019) JNJ-68284528 zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom*. 2019.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-081. (Datum: 13. August 2019). JNJ-68284528 zur Behandlung des Multiplen Myeloms*. 2019.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-098*.

- (Datum: 2. September 2021) Ciltacabtagene Autoleucel zu Behandlung des Multiplen Myeloms. 2021.
18. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. 2019 [abgerufen am: 1.10.2020]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
 19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 18. August 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 14.12.2022 B4, in Kraft getreten am 15. Dezember 2022*. 2022 [abgerufen am: 17.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf.
 20. Janssen-Cilag Limited. *Interim Non-interventional Study Report-1. A Prospective, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment. LocoMMotion. Protocol 68284528MMY4001. Standard-of-Care for Relapsed Refractory Multiple Myeloma. 13 December 2021*. 2021.
 21. Janssen-Cilag Ltd. *Statistical Analysis Plan. Adjusted comparison of outcomes for JNJ-68284528 in CARTITUDE-1 (MMY2001) versus standard of care in LOCOMMOTION (MMY4001) in tri-exposed R/R MM patients JNJ-68284528 and Standard of Care for Relapsed Refractory Multiple Myeloma*. 28 September 2020. 2020.
 22. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022*. 2022 [abgerufen am: 23.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
 23. Leitlinienprogramm Onkologie. *(Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, Februar 2022. AWMF-Registernummer: 018/035OL*. 2022 [abgerufen am: 07.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
 24. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Auftrag: A10-05. Version: 1.0 Stand: 31.01.2011* 2011 [abgerufen am: 23.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
 25. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. Stand: Mai 2018*. 2018 [abgerufen am: 17.03.2022]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
 26. Kumar SK, 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*. *The Lancet Oncology*. 2016;17:e328-e346.

27. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. 05 January 2019.* 2019 [abgerufen am: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.
28. Food and Drug Agency (FDA). *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018* 2018 [abgerufen am: 23.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
29. Chavda SJ, Yong K. *Multiple myeloma.* Br J Hosp Med (Lond). 2017;78(2):C21-c27.
30. 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 [abgerufen am: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Wirkstoff Idcabtagen vicleucel (D-779). am 9. Mai 2022.* 2022 [abgerufen am: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-781/2022-05-09_Wortprotokoll_Idcabtagen_vicleucel_D-779.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-019. (Datum: 05. Juni 2014).* 2014.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (nAWG). Datum der Veröffentlichung: 1. September 2022.* 2022 [abgerufen am: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-831.pdf.
34. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma.* Leukemia. 2014;28(2):258-268.
35. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. *The role of complete response in multiple myeloma.* Blood. 2009;114(15):3139-3146.
36. Fernández de Larrea C, Delforge M, Davies F, Bladé J. *Response evaluation and monitoring of multiple myeloma.* Expert Rev Hematol. 2014;7(1):33-42.
37. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide.* 2019 [abgerufen am: 25.01.2023]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides>.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden? Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung.* 2023 [abgerufen am: 25.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden>.
39. Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. *Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Haematol. 2016;97(5):416-429.

40. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Ann Med*. 2001;33(5):337-343.
41. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(6):663-674.
42. König HH, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(11):1205-1215.
43. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* *Qual Life Res*. 2004;13(2):311-320.
44. 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.
45. IQWiG. *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: 25.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4212/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-603.pdf.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Wie soll, vor dem Hintergrund des seit Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 am 5.11.2020 neu unterbreiteten Vorgehens des IQWiG zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen, in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung*. 2023 [abgerufen am: 25.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden>.
47. 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.
48. Wisloff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al. *Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma*. *British Journal of Haematology*. 1996;92(3):604-613.
49. 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.
50. Cocks K, Cohen D, Wisløff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al. *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma*. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1670-1678.
51. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):89-96.
52. Novartis Gene Therapies EU Ltd. *Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany. Study Protocol. Protocol Number: COAVI01AIDE01. Version: 3.01. 13 July, 2022*. 2022 [abgerufen am: 25.01.2023].

- Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8964/2022-10-20_AM-RL-AbD_Onasemnogen-Abeparvovec_2020-AbD-001_Feststellung_Studienprotokoll.pdf.
53. Franklin JM, Eddings W, Austin PC, Stuart EA, Schneeweiss S. *Comparing the performance of propensity score methods in healthcare database studies with rare outcomes*. *Statistics in Medicine*. 2017;36(12):1946-1963.
 54. Stürmer T, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ. *Treatment effects in the presence of unmeasured confounding: dealing with observations in the tails of the propensity score distribution--a simulation study*. *Am J Epidemiol*. 2010;172(7):843-854.
 55. Janssen Research and Development. *Statistical Analysis Plan. 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. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. 8 August 2019*. 2019.
 56. Janssen Research and Development LLC. *Statistical Analysis Plan. A Prospective, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment. Interim Non-interventional Study Report-1. Protocol 68284528MMY4001; Phase 4. Study treatment refers to Standard of Care (SOC) for Relapsed Refractory Multiple Myeloma. 12 December 2021*. 2021.
 57. Janssen-Cilag Ltd. *ClinicalTrials.gov: A Study of Real-life Current Standards of Care in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including Proteasome Inhibitor (PI), Immunomodulatory Drug (IMiD), and Cluster of Differentiation 38 (CD38) Monoclonal Antibody Treatment*. 2022 [abgerufen am: 04.11.2022]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04035226>.
 58. Janssen Research and Development LLC. *Primary Analysis Clinical Study Report. 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. CARTITUDE-1 Protocol 68284528MMY2001. Phase: 1b-2. JNJ-68284528 (ciltacabtagene autoleucl)*. Date: 11 December 2020. 2020.
 59. Janssen Pharmaceutical K.K. *Interim Clinical Study Report for Japanese Cohort of Phase 2. 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. CARTITUDE-1. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. JNJ-68284528 (ciltacabtagene autoleucl), Date: 16 August 2021*. 2021.
 60. Janssen-Cilag Ltd. *Non-interventional Study Protocol. A Prospective, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment. Protocol 68284528MMY4001. Standard of Care for Relapsed Refractory Multiple Myeloma. 16 May 2019*. 2019.
 61. Hernán M, Robins J. *Chapter 7: Confounding*. In: *Causal Inference: What If*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC. 2020.
 62. Xcenda. *Systematic literature review and expert interviews to identify and validate potential determinants of overall survival, quality of life, and safety in relapsed and refractory multiple myeloma. Final report. 01 December 2022*. 2022.
 63. Bansal R, Rakshit S, Kumar S. *Extramedullary disease in multiple myeloma*. *Blood Cancer J*. 2021;11(9):161.

64. Blade J, Beksac M, Caers J, Jurczynszyn A, von Lilienfeld-Toal M, Moreau P, et al. *Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review*. Blood Cancer Journal. 2022;12(3):45.
65. Oyajobi BO. *Multiple myeloma/hypercalcemia*. Arthritis Res Ther. 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S4.
66. Silbermann R, Roodman GD. *Myeloma bone disease: Pathophysiology and management*. J Bone Oncol. 2013;2(2):59-69.
67. Cheng J, Zhang W, Zhao Y, Li X, Lv R, Li H, et al. *Association of serum calcium levels with renal impairment and all-cause death in Chinese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a cross-sectional, longitudinal study*. Nutr Metab (Lond). 2021;18(1):19.
68. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice*. Br J Haematol. 2016;175(2):252-264.
69. Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, et al. *Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium*. Journal of Clinical Oncology. 2023;JCO.22.01365.
70. Mateos MV, Weisel K, Martin T, Berdeja JG, Jakubowiak A, Stewart AK, et al. *Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to PI, IMiD and anti-CD38 antibody from the prospective, multinational LocoMMotion study of real-world clinical practice*. Haematologica. 2022.
71. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. *Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study*. Lancet (london, england). 2021;398(10297):314-324.
72. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. *Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up*. Journal of Clinical Oncology. 2022;19:JCO.22.00842.
73. Martin T, Lin Y, Agha M, Cohen AD, Htut M, Stewart AK, et al. *Health-related quality of life in patients given ciltacabtagene autoleucel for relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b-2, open-label study*. The lancet Haematology. 2022.
74. Cohen AD, Mateos M-V, Cohen YC, Rodriguez-Otero P, Paiva B, van de Donk NWCJ, et al. *Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive MM after exposure to other BCMA-targeting agents*. Blood. 2022.
75. Mi J-Q, Zhao W, Jing H, Fu W, Hu J, Chen L, et al. *Phase II, Open-Label Study of Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy, in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (CARTIFAN-1)*. Journal of Clinical Oncology. 2022;JCO2200690.
76. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. *LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma*. Leukemia. 2022;36(5):1371-1376.

77. Janssen Research and Development L. L. C. *clinicaltrials.gov: A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.* NCT03548207 2022. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03548207>.
78. Janssen-Cilag International NV. *EU-CTR: 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.* 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000121-32.
79. Janssen Research Development L. L. C. *WHO ICTRP: A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.* NCT03548207 2022. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03548207>.
80. Janssen Pharmaceutical K. K. *WHO ICTRP: A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.* 2020. <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-195037>.
81. Janssen Research Development L. L. C. *clinicaltrials.gov: A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Multiple Myeloma.* NCT04133636 2022. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133636>.
82. Janssen-Cilag International N. V. *EU-CTR: 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.* 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004124-10.
83. Janssen Research and Development L. L. C. *WHO ICTRP: A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Multiple Myeloma.* 2022. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04133636>.
84. Nanjing Legend Biotech Co., Janssen Research and Development LLC. *clinicaltrials.gov: A Study of LCAR-B38M CAR-T Cells, a Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758417>; 2022.
85. Nanjing Legend Biotech Co, Janssen Research and Development L. L. C. *WHO ICTRP: A Study of LCAR-B38M CAR-T Cells, a Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.* 2018. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03758417>.
86. Janssen-Cilag Ltd. *WHO ICTRP: A Study of Real-life Current Standards of Care in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including Proteasome Inhibitor (PI), Immunomodulatory Drug (IMiD), and Cluster of Differentiation 38 (CD38) Monoclonal Antibody Treatment.* NCT04035226 2022. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04035226>.
87. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. 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. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2, JNJ-68284528. 11 April 2018. 2018.*
88. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. 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. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. AMENDMENT 1. JNJ-68284528. 20 August 2018. 2018.*
89. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. 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. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. AMENDMENT 2. JNJ-68284528. 11 March 2019. 2019.*
90. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. 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. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. AMENDMENT 3. JNJ-68284528. 30 July 2019. 2019.*
91. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. 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. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. AMENDMENT 4. JNJ-68284528. 20 March 20. 2020.*
92. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. 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. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. AMENDMENT 5. JNJ-68284528. 15 June 2022. 2022.*
93. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. 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. CARTITUDE-1. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. AMENDMENT 3/JPN-3. JNJ-68284528. Date: 1 November 2019. 2019.*
94. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. 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. CARTITUDE-1. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. AMENDMENT 4/JPN-4. JNJ-68284528. Date: 27 March 2020. 2020.*
95. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. 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. CARTITUDE-1. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. AMENDMENT 3/JPN-1. JNJ-68284528. Date: 13 August 2019. 2019.*
96. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. 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. CARTITUDE-1. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. AMENDMENT 5/JPN-4. JNJ-68284528. Date: 15 June 2022. 2022.*

97. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. 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. CARTITUDE-1. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. AMENDMENT 3/JPN-2. JNJ-68284528. Date: 26 September 2019.* 2019.
98. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. COVID-19 Appendix. 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. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. JNJ-68284528. Date: 30 April 2020.* 2020.
99. Janssen Research and Development LLC. *Statistical Analysis Plan. 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. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. Amendment 1. 23 September 2020.* 2020.
100. Janssen Pharmaceutical K. K. *Japan Supplemental Statistical Analysis Plan. 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 1. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. JNJ-68284528. Date: 2 June 2020.* 2020.

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.: „198- to 2-1- week 5-“) 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	-7.11.2-16	
Zeitsegment	1974 to 2-16 November -4	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2--6 [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	847-68
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388-57
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 4-156: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.11.2022	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(ciltacel or cilta-cel or ciltacabtagene or carvykti).mp.	7
2	(JNJ68284528 or JNJ 68284528 or JNJ4528 or JNJ 4528 or lcar b38m).mp.	7
3	1 or 2	10
4	remove duplicates from 3	10

Tabelle 4-157: 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 November 23, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.11.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(ciltacel or cilta-cel or ciltacabtagene or carvykti).mp.	37
2	(JNJ68284528 or JNJ 68284528 or JNJ4528 or JNJ 4528 or lcar b38m).mp.	5
3	1 or 2	42
4	limit 3 to (english or german)	41
5	remove duplicates from 4	41

Tabelle 4-158: Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	Embase 1974 to 2022 November 23	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.11.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ciltacabtagene autoleucel/	168
2	(ciltacel or cilta-cel or ciltacabtagene or carvykti).mp.	176
3	(JNJ68284528 or JNJ 68284528 or JNJ4528 or JNJ 4528 or lcar b38m).mp.	94
4	1 or 2 or 3	233
5	4 not medline.cr.	223
6	limit 5 to (english or german)	223
7	remove duplicates from 6	202

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 UntersuchungenSuche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ciltacel

Die Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Ciltacel erfolgte gemeinsam mit der Suche nach RCT (vergl. Anhang 4-A1). Da im Suchalgorithmus für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht nach Studientypen eingeschränkt wird, wird die identische Suchstrategie auch zur Identifikation von Studien für die weiteren Untersuchungen (nicht-vergleichende Studien) verwendet.

Tabelle 4-159: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.11.2022	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(ciltacel or cilta-cel or ciltacabtagene or carvykti).mp.	7
2	(JNJ68284528 or JNJ 68284528 or JNJ4528 or JNJ 4528 or lcar b38m).mp.	7
3	1 or 2	10
4	remove duplicates from 3	10

Tabelle 4-160: 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 November 23, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.11.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(ciltacel or cilta-cel or ciltacabtagene or carvykti).mp.	37
2	(JNJ68284528 or JNJ 68284528 or JNJ4528 or JNJ 4528 or lcar b38m).mp.	5
3	1 or 2	42
4	limit 3 to (english or german)	41
5	remove duplicates from 4	41

Tabelle 4-161: Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	Embase 1974 to 2022 November 23	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.11.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ciltacabtagene autoleucel/	168
2	(ciltacel or cilta-cel or ciltacabtagene or carvykti).mp.	176
3	(JNJ68284528 or JNJ 68284528 or JNJ4528 or JNJ 4528 or lcar b38m).mp.	94
4	1 or 2 or 3	233
5	4 not medline.cr.	223
6	limit 5 to (english or german)	223
7	remove duplicates from 6	202

Suche nach Untersuchungen mit patientenindividuellen Therapien im Anwendungsgebiet

Tabelle 4-162: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2022	
Zeitsegment	Oktober 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp Multiple Myeloma/	1.797
2	exp Plasmacytoma/	89
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	5.805
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	24
5	myelomatos#s.mp.	36
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
7	plasm##ytom*.mp.	314
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	5.935
9	(refract* or relaps* or recurr*).mp.	129.502
10	(rrmm or rr mm or r rmm or r r mm).mp.	605
11	9 or 10	129.506
12	8 and 11	2.277
13	(pre treat* or pretreat* or (previous* adj treat*) or (previously adj received) or expos* or fail* or (heavily adj treated) or heavily pre* or prior treat* or prior therap* or previous* therap* or triple-class or triple-regimen* or quadruple-class or quadruple-regimen* or previous regimen* or last line* or third line or 3rd line or fourth line or 4th line or fifth line or 5th line or 3 lines or 4 lines or 5 lines or prior line? or previous line?).mp.	241.360
14	12 and 13	1.212
15	remove duplicates from 14	1.203

Tabelle 4-163: Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp Multiple Myeloma/	46.361
2	exp Plasmacytoma/	8.829
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	58.686
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2.401
5	myelomatos#s.mp.	782
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	235
7	plasm###ytom*.mp.	11.940
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	67.819
9	(refract* or relaps* or recurr*).mp.	147.764
10	(rrmm or rr mm or r rmm or r r mm).mp.	684
11	9 or 10	147.782
12	8 and 11	9.549
13	(pre treat* or pretreat* or (previous* adj treat*) or (previously adj received) or expos* or fail* or (heavily adj treated) or heavily pre* or prior treat* or prior therap* or previous* therap* or triple-class or triple-regimen* or quadruple-class or quadruple-regimen* or previous regimen* or last line* or third line or 3rd line or fourth line or 4th line or fifth line or 5th line or 3 lines or 4 lines or 5 lines or prior line? or previous line?).mp.	89.153
14	12 and 13	2.284
15	exp animals/ not humans.sh.	65.674
16	14 not 15	2.266
17	remove duplicates from 16	2.261
18	limit 17 to (english or german)	2.134

Tabelle 4-164: Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp Multiple Myeloma/	91.696
2	exp Plasmacytoma/	13.132
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	100.725
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1.512
5	myelomatos#s.mp.	527
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	111
7	plasm##ytom*.mp.	15.980
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	110.947
9	(refract* or relaps* or recurr*).mp.	747.566
10	(rrmm or rr mm or r rmm or r r mm).mp.	3.444
11	9 or 10	747.619
12	8 and 11	25.571
13	animal/ not human/	167.971
14	12 not 13	25.552
15	14 not Medline.cr.	24.449
16	limit 15 to (english or german)	23.926
17	16 not medline.cr.	23.926
18	17 not conference abstract.pt.	11.347
19	(pre treat* or pretreat* or (previous* adj treat*) or (previously adj received) or expos* or fail* or (heavily adj treated) or heavily pre* or prior treat* or prior therap* or previous* therap* or triple-class or triple-regimen* or quadruple-class or quadruple-regimen* or previous regimen* or last line* or third line or 3rd line or fourth line or 4th line or fifth line or 5th line or 3 lines or 4 lines or 5 lines or prior line? or previous line?).mp.	4.451.259
20	12 and 19	9.822
21	20 not 13	9.822
22	21 not medline.cr.	9.631
23	limit 22 to (english or german)	9.526

24	23 not conference abstract.pt.	3.255
25	remove duplicates from 24	3.228

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](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Datum der Suche	06.12.2022
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]
Treffer	15

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	06.12.2022

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

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	06.12.2022
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 [Search Terms]
Treffer	14 Trials with 39 records

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen Vergleich

Tabelle 4-165. Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Datum der Suche	06.12.2022
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]
Treffer	15

Tabelle 4-166: Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
------------------------	------------------------------------

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

Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	06.12.2022
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

Tabelle 4-167: Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	06.12.2022
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 [Search Terms]
Treffer	14 Trials with 39 records

Suche nach weiteren Untersuchungen mit einer Vergleichstherapie für einen Vergleich

Tabelle 4-168: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	16.11.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	RRMM OR (MULTIPLE MYELOMA AND (REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING OR PRETREATED OR PREVIOUSLY TREATED)) im Feld [Other Terms]
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=RRMM+OR+%28MULTIPLE+MYELOMA+AND+%28REFRACTORY+OR+RELAPSED+OR+RECURRENT+OR+RELAPSING+OR+PRETREATED+OR+PREVIOUSLY+TREATED%29%29+%&cntry=&state=&city=&dist=
Treffer	2.057

Tabelle 4-169: Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search

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

Datum der Suche	16.11.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	RRMM OR (MULTIPLE MYELOMA AND (REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING OR PRETREATED OR PREVIOUSLY TREATED)) [Search Terms]
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=RRMM+OR+%28MULTIPLE+MYELOMA+AND+%28REFRACTORY+OR+RELAPSED+OR+RECURRENT+OR+RELAPSING+OR+PRETREATED+OR+PREVIOUSLY+TREATED%29%29
Treffer	218

Tabelle 4-170: Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	16.11.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA OR PRETREATED AND MULTIPLE MYELOMA OR PREVIOUSLY TREATED AND MULTIPLE MYELOMA OR RRMM [Search Terms]
Treffer	1.572 Studien mit 2.252 Einträgen

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-171: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Anonymous. <i>Erratum: Department of Error (The Lancet (2021) 398(10297) (314-324), (S0140673621009338), (10.1016/S0140-6736(21)00933-8))</i> . The Lancet. 2021;398(10307):1216.	Publikationstyp
2	Anonymous. <i>Ciltacabtagene autoleucl (Carvykti) for multiple myeloma</i> . The Medical letter on drugs and therapeutics. 2022;64(1663):e188-e189.	Studientyp
3	Atrash S. <i>Between two kingdoms (CAR-T and hematopoietic stem cell transplantation)</i> . Transplantation and cellular therapy. 2022;28(8):413-414.	Publikationstyp
4	Beinfeld M, Fluetsch N, Pearson SD, Lee S, McQueen B, Ollendorf DA. <i>Anti B-cell maturation antigen CAR T-cell and antibody drug conjugate therapy for heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma</i> . Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2021;27(9):1315-1320.	Studientyp
5	Borogovac A, Keruakous A, Bycko M, Holter Chakrabarty J, Ibrahim S, Khawandanah M, et al. <i>Safety and feasibility of outpatient chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: experience from a tertiary care center</i> . Bone marrow transplantation. 2022;57(6):1025-1027.	Patientenpopulation
6	Chacon A, Bobin A, Leleu X. <i>New drug approval: Ciltacabtagene autoleucl - in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who received 3 or more lines of therapy</i> . Bulletin du cancer. 2022;109(10):993-995.	Publikationssprache
7	Mullard A. <i>FDA approves second BCMA-targeted CAR-T cell therapy</i> . Nature Reviews Drug Discovery. 2022;21(4):249.	Publikationstyp
8	Priyadarshini S, Harris A, Treisman D, Cupac JN, Li N, Yan D, et al. <i>Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to CAR-T cells:</i>	Patientenpopulation

	<i>Update from the FDA and Vizient databases. American journal of hematology. 2022;97(10):E374-E376.</i>	
9	Puertas B, Mateos MV, Gonzalez-Calle V. <i>Anti-BCMA CAR T-cell Therapy: Changing the Natural History of Multiple Myeloma.</i> Hemasphere. 2022;6(3):E691.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren UntersuchungenSuche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ciltacel

Tabelle 4-172: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Agha M, Cohen A, Madduri D, Cohen Y, Delforge M, Hillengass J, et al. <i>Efficacy and safety of the BCMA-directed CAR-T CELL therapy, ciltacabtagene autoleucl, in patients with progressive multiple myeloma after 1-3 prior lines of therapy: Initial results from cartitude-2.</i> Hemasphere. 2021;5(SUPPL 2):51.	Publikationstyp
2	Agha ME, Cohen AD, Madduri D, Cohen YC, Delforge M, Hillengass J, et al. <i>EFFICACY AND SAFETY OF CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL (CILTA-CEL), A BCMA-DIRECTED CAR-T CELL THERAPY, IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE MULTIPLE MYELOMA (MM) AFTER 1-3 PRIOR LINES OF THERAPY: CARTITUDE-2 PHASE 2 STUDY.</i> Hematology, transfusion and cell therapy. 2021;43(Supplement 1):S255.	Publikationstyp
3	Agha ME, Cohen AD, Madduri D, Cohen YC, Delforge M, Hillengass J, et al. <i>CARTITUDE-2: Efficacy and safety of ciltacabtagene autoleucl (ciltacel), a BCMA-directed CAR T-cell therapy, in patients with progressive multiple myeloma (MM) after one to three prior lines of therapy.</i> Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15 SUPPL).	Publikationstyp

4	Anonymous. <i>Erratum: Department of Error (The Lancet (2021) 398(10297) (314-324), (S0140673621009338), (10.1016/S0140-6736(21)00933-8))</i> . The Lancet. 2021;398(10307):1216.	Publikationstyp
5	Anonymous. <i>Ciltacabtagene autoleucl (Carvykti) for multiple myeloma</i> . The Medical letter on drugs and therapeutics. 2022;64(1663):e188-e189.	Publikationstyp
6	Atrash S. <i>Between two kingdoms (CAR-T and hematopoietic stem cell transplantation)</i> . Transplantation and cellular therapy. 2022;28(8):413-414.	Publikationstyp
7	Beinfeld M, Fluetsch N, Pearson SD, Lee S, McQueen B, Ollendorf DA. <i>Anti B-cell maturation antigen CAR T-cell and antibody drug conjugate therapy for heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma</i> . Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2021;27(9):1315-1320.	Publikationstyp
8	Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Singh I, Zudaire E, Yeh TM, et al. <i>Update of CARTITUDE-1: A phase Ib/II study of JNJ-4528, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR-T-cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma</i> . Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15).	Publikationstyp
9	Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Singh I, Zudaire E, Yeh TM, et al. <i>UPDATE OF CARTITUDE-1: A PHASE 1B/2 STUDY OF JNJ-68284528 (JNJ-4528), A B-CELL MATURATION ANTIGEN (BCMA)-DIRECTED CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T (CAR-T) CELL THERAPY, IN RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (MM)</i> . Hematology, transfusion and cell therapy. 2020;42(Supplement 2):279-280.	Publikationstyp
10	Borogovac A, Keruakous A, Bycko M, Holter Chakrabarty J, Ibrahim S, Khawandanah M, et al. <i>Safety and feasibility of outpatient chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: experience from a tertiary care center</i> . Bone marrow transplantation. 2022;57(6):1025-1027.	Patientenpopulation
11	Chacon A, Bobin A, Leleu X. <i>New drug approval: Ciltacabtagene autoleucl - in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who received 3 or more lines of therapy</i> . Bulletin du cancer. 2022;109(10):993-995.	Publikationstyp
12	Chekol Abebe E, Yibeltal Shiferaw M, Tadele Admasu F, Asmamaw Dejenie T. <i>Ciltacabtagene autoleucl: The second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma</i> . Frontiers in Immunology. 2022;13:991092.	Publikationstyp
13	Chen L, Xu J, Fu W, Jin S, Yang S, Yan S, et al. <i>Updated phase I results of a first-in-human open-label study of lcar-b38m, a structurally differentiated chimeric antigen receptor t (CAR-T) cell therapy targeting B-cell maturation antigen (BCMA)</i> . Blood. 2019;134(Supplement 1).	Publikationstyp

14	Cohen AD, Hari P, Htut M, Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. <i>Patient Expectations and Perceptions of Treatment in CARTITUDE-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucl in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . Blood. 2020;136(Supplement 1):13-15	Endpunkte
15	Cohen AD, Hari P, Htut M, Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. <i>Patient Expectations and Perceptions of Treatment in CARTITUDE-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucl in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . Transplantation and cellular therapy. 2021;27(3 Supplement):S387-S388.	Endpunkte
16	Cohen AD, Hari P, Htut M, Berdeja JG, Usmani SZ, Madduri D, et al. <i>Patient Perceptions Regarding Ciltacabtagene Autoleucl Treatment: Qualitative Evidence From Interviews With Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the CARTITUDE-1 Study</i> . Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2022.	Endpunkte
17	Cohen YC, Cohen AD, Delforge M, Hillengass J, Goldschmidt H, Weisel K, et al. <i>Efficacy and Safety of Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-cel), a B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy, in Lenalidomide-Refractory Patients with Progressive Multiple Myeloma after 1-3 Prior Lines of Therapy: Updated Results from CARTITUDE-2</i> . Blood. 2021;138(Supplement 1):3866.	Publikationstyp
18	Cohen YC, Cohen AD, Delforge M, Hillengass J, Goldschmidt H, Weisel K, et al. <i>Ciltacabtagene Autoleucl, a BCell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, in Lenalidomide-Refractory Patients With Progressive Multiple Myeloma After 1-3 Prior Lines of Therapy: Updated Results From CARTITUDE-2 Cohort A</i> . British Journal of Haematology. 2022;197(SUPPL 1):34-35.	Publikationstyp
19	Costa L, Lin Y, Martin T, Chhabra S, Usmani S, Jagannath S, et al. <i>Comparison of ciltacabtagene autoleucl versus conventional treatment in patients with relapsed/refractory multiple myeloma</i> . Hemasphere. 2021;5(SUPPL 2):466.	Studientyp
20	Costa LJ, Hari P, Berdeja JG, De Stefano V, Gay F, Hooper B, et al. <i>Meta-analysis of ciltacabtagene autoleucl versus physician's choice therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma</i> . Current Medical Research and Opinion. 2022;38(10):1759-1767.	Publikationstyp
21	Costa LJ, Lin Y, Cornell RF, Martin T, Chhabra S, Usmani SZ, et al. <i>Comparison of Cilta-cel, an Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy, Versus Conventional Treatment in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2022;22(5):326-335.	Publikationstyp
22	Costa LJ, Lin Y, Martin TG, Chhabra S, Zafar Usmani S, Jagannath S, et al. <i>Cilta-cel versus conventional treatment in patients with</i>	Publikationstyp

	<i>relapse/refractory multiple myeloma</i> . Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15 SUPPL).	
23	Davis J, McGann M, Shockley A, Hashmi H. <i>Idecabtagene vicleucel versus ciltacabtagene autoleucel: a Sophie's choice for patients with relapsed refractory multiple myeloma</i> . Expert Review of Hematology. 2022;15(6):473-475.	Publikationstyp
24	Einsele H, Cohen A, Delforge M, Hillengass J, Goldschmidt H, Weisel K, et al. <i>CARTITUDE-2 UPDATE: CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL, A B-CELL MATURATION ANTIGEN-DIRECTED CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELL THERAPY, IN LENALIDOMIDEREFRACTORY PATIENTS WITH PROGRESSIVE MULTIPLE MYELOMA AFTER 1-3 PRIOR LINES OF THERAPY</i> . Hemasphere. 2022;6(SUPPL 2):15.	Patientenpopulation
25	Einsele H, Cohen AD, Delforge M, Hillengass J, Goldschmidt H, Weisel K, et al. <i>Biological correlative analyses and updated clinical data of ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), a BCMA-directed CAR-T cell therapy, in lenalidomide (len)-refractory patients (pts) with progressive multiple myeloma (MM) after 1-3 prior lines of therapy (LOT): CARTITUDE-2, cohort A</i> . Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16 Supplement 1).	Patientenpopulation
26	Gay F, Berdeja J, De Stefano V, Hari P, Hooper B, Haltner A, et al. <i>RESULTS FROM A META-ANALYSIS OF CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL COMPARED TO PHYSICIAN'S CHOICE OF TREATMENT IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA</i> . Hemasphere. 2022;6(SUPPL 2):8.	Publikationstyp
27	Goldschmidt H, Merz M, Hari P, Agha M, Diels J, Ghilotti F, et al. <i>Ciltacabtagene autoleucel for triple-class exposed multiple myeloma: Adjusted comparison of cartitude-1 outcomes versus real world clinical practice observed in german registry</i> . Hemasphere. 2021;5(SUPPL 2):455-456.	Publikationstyp
28	Hillengass J, Cohen AD, Delforge M, Einsele H, Goldschmidt H, Weisel K, et al. <i>CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL IN LENALIDOMIDE-REFRACTORY PATIENTS WITH PROGRESSIVE MULTIPLE MYELOMA AFTER 1-3 PRIOR LINES OF THERAPY: CARTITUDE-2 BIOLOGICAL CORRELATIVE ANALYSES AND UPDATED CLINICAL DATA</i> . Hemasphere. 2022;6(Supplement 3):1630-1631.	Patientenpopulation
29	Jagannath S, Berdeja JG, Jakubowiak A, Agha M, Cohen A, Madduri D, et al. <i>OAB-024: Updated results from CARTITUDE-1: Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21(Supplement 2):S15-S16.	Publikationstyp
30	Jakubowiak A, Parekh S, Madduri D, Santomasso B, Perez-Larraya JG, van de Donk NWCJ, et al. <i>MM-112: Incidence, Mitigation, and Management of Neurologic Adverse Events in the CARTITUDE-2</i>	Patientenpopulation

	<i>Study of Patients with Multiple Myeloma Treated with Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-Cel)</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21(Supplement 1):S421-S422.	
31	Jakubowiak A, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. <i>Efficacy and Safety of Ciltacabtagene Autoleucl in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 Subgroup Analysis</i> . Blood. 2021;138(Supplement 1):3938	Publikationstyp
32	Lee S, Cowan AJ. <i>CAR-T therapy targeting B-cell maturation antigen (BCMA), Treatment of multiple myeloma</i> . Drugs of the future. 2022;47(4):233-238.	Publikationstyp
33	Lin Y, Martin T, Berdeja JG, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. <i>CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL, A BCMA-DIRECTED CAR-T CELL THERAPY, IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: 2-YEAR POST LPI RESULTS FROM THE PHASE 1B/2 CARTITUDE-1 STUDY</i> . Hemasphere. 2022;6(Supplement 3):1634-1635.	Publikationstyp
34	Lin Y, Martin T, Cohen AD, Jakubowiak A, Jasiolec J, Usmani SZ, et al. <i>Cytokine Release Syndrome in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Ciltacabtagene Autoleucl in the Phase 1b/2 CARTITUDE-1 Study</i> . Blood. 2020;136(Supplement 1):45-46.	Publikationstyp
35	Lin Y, Martin T, Cohen AD, Jakubowiak A, Jasiolec J, Usmani SZ, et al. <i>Cytokine Release Syndrome in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Ciltacabtagene Autoleucl in the Phase 1b/2 CARTITUDE-1 Study</i> . Transplantation and cellular therapy. 2021;27(3 Supplement):S43-S44.	Publikationstyp
36	Madduri D, Berdeja J, Usmani S, Jakubowiak A, Agha M, Cohen A, et al. <i>CARTITUDE-1: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucl in relapsed/Refractory multiple myeloma</i> . British Journal of Haematology. 2021;193(SUPPL 1):16-17.	Publikationstyp
37	Madduri D, Berdeja JG, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. <i>CARTITUDE-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucl, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . Blood. 2020;136(Supplement 1):22-25.	Publikationstyp
38	Madduri D, Usmani SZ, Jagannath S, Singh I, Zudaire E, Yeh TM, et al. <i>Results from CARTITUDE-1: A phase 1b/2 study of JNJ-4528, a CAR-T cell therapy directed against B-cell maturation antigen (BCMA), in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (R/R MM)</i> . Blood. 2019;134(Supplement 1).	Publikationstyp
39	Martin T, Lin Y, Agha M, Cohen A, Htut M, Stewart A, et al. <i>Cartitude-1 study of ciltacabtagene autoleucl in relapsed/ refractory multiple myeloma: Assessment of health-related quality of life</i> . Hemasphere. 2021;5(SUPPL 1):36.	Publikationstyp

40	Martin T, Lin Y, Agha M, Cohen AD, Htut M, Stewart AK, et al. <i>Health-Related Quality of Life in the Cartitude-1 Study of Ciltacabtagene Autoleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . Blood. 2020;136(Supplement 1):41-42.	Publikationstyp
41	Martin T, Lin Y, Agha M, Cohen AD, Htut M, Stewart AK, et al. <i>Health-Related Quality of Life in the CARTITUDE-1 Study of Ciltacabtagene Autoleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . Transplantation and cellular therapy. 2021;27(3 Supplement):S388-S389.	Publikationstyp
42	Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. <i>Updated Results from CARTITUDE-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . Blood. 2021;138(Supplement 1):549.	Publikationstyp
43	Martin TG, Krishnan AY, Yong K, Weisel K, Mehra M, Nair S, et al. <i>Comparison of outcomes with ciltacabtagene autoleucel (ciltacel) in CARTITUDE-1 versus realworld standard of care (RW SOC) for patients (pts) with triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15 SUPPL).	Publikationstyp
44	Mateos MV, Weisel K, Martin T, Berdeja JG, Jakubowiak A, Stewart AK, et al. <i>Ciltacabtagene Autoleucel for Triple-Class Exposed Multiple Myeloma: Adjusted Comparisons of CARTITUDE-1 Patient Outcomes Versus Therapies from Real-World Clinical Practice from the LocoMMotion Prospective Study</i> . Blood. 2021;138(Supplement 1):550.	Publikationstyp
45	Merz M, Goldschmidt H, Hari P, Agha M, Diels J, Ghilotti F, et al. <i>Adjusted comparison of outcomes between patients from cartitude-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to pi, imid and anti-cd-38 from a german registry</i> . Cancers. 2021;13(23):5996.	Studientyp
46	Mi J-Q, Zhao W, Jing H, Fu W, Hu J, Chen L, et al. <i>Phase II, Open-Label Study of Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy, in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (CARTIFAN-1)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2022;JCO2200690.	Patientenpopulation
47	Mullard A. <i>FDA approves second BCMA-targeted CAR-T cell therapy</i> . Nature Reviews Drug Discovery. 2022;21(4):249.	Publikationstyp
48	Priyadarshini S, Harris A, Treisman D, Cupac JN, Li N, Yan D, et al. <i>Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to CAR-T cells: Update from the FDA and Vizient databases</i> . American journal of hematology. 2022;97(10):E374-E376.	Patientenpopulation
49	Puertas B, Mateos MV, Gonzalez-Calle V. <i>Anti-BCMA CAR T-cell Therapy: Changing the Natural History of Multiple Myeloma</i> . Hemasphere. 2022;6(3):E691.	Publikationstyp

50	Ri M, Suzuki K, Ishida T, Kuroda J, Tsukamoto T, Teshima T, et al. <i>Ciltacabtagene autoleucl in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 (phase 2) Japanese cohort</i> . Cancer science. 2022	Publikationstyp
51	Shah N, Sussman M, Crivera C, Valluri S, Benner J, Jagannath S. <i>Comparative Effectiveness Research for CAR-T Therapies in Multiple Myeloma: Appropriate Comparisons Require Careful Considerations of Data Sources and Patient Populations</i> . Clinical Drug Investigation. 2021;41(3):201-210.	Publikationstyp
52	Usmani S, Berdeja J, Madduri D, Jakubowiak A, Agha M, Cohen A, et al. <i>Updated cartitude-1 results of ciltacabtagene autoleucl, a b-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor t cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma</i> . Hemasphere. 2021;5(SUPPL 2):451-452.	Publikationstyp
53	Usmani SZ, Berdeja JG, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, Madduri D, et al. <i>UPDATED RESULTS FROM THE CARTITUDE-1 STUDY OF CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL, A B-CELL MATURATION ANTIGEN-DIRECTED CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELL THERAPY, IN RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA</i> . Hematology, transfusion and cell therapy. 2021;43(Supplement 1):S272	Publikationstyp
54	Usmani SZ, Berdeja JG, Madduri D, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. <i>MM-119: Updated Results of Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-Cel), a B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Directed Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21(Supplement 1):S422-S423.	Publikationstyp
55	Usmani SZ, Berdeja JG, Madduri D, Jakubowiak AJ, Agha ME, Cohen AD, et al. <i>Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM): Updated results from CARTITUDE-1</i> . Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15 SUPPL).	Publikationstyp
56	Usmani SZ, Madduri D, Berdeja JG, Singh I, Zudaire E, Yeh TM, et al. <i>Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with JNJ-4528, A B-cell maturation antigen (BCMA)-directed chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy: Update of phase 1b results from cartitude-1</i> . Hemasphere. 2020;4(Supplement 1):417-418.	Publikationstyp
57	Usmani SZ, Martin T, Berdeja JG, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. <i>MM-181 CARTITUDE-1: Two-Year Post Last Patient in (LPI) Results From the Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-Cel), a B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Directed Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cell Therapy, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2022;22(Supplement 2):S410-S411.	Publikationstyp

58	Usmani SZ, Martin TG, Berdeja JG, Jakubowiak AJ, Agha ME, Cohen AD, et al. <i>Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel, a BCMA-directed CAR-T cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): Two years post- LPI</i> . Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16 Supplement 1).	Publikationstyp
59	Van Oekelen O, Aleman A, Upadhyaya B, Schnakenberg S, Madduri D, Gavane S, et al. <i>Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of parkinsonism after BCMA-targeting CAR-T cell therapy</i> . Nature Medicine. 2021;27(12):2099-2103.	Studientyp
60	Zhao WH, Liu J, Wang BY, Chen YX, Cao XM, Yang Y, et al. <i>A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma</i> . Journal of Hematology and Oncology. 2018;11(1):141.	Patientenpopulation

Suche nach weiteren Untersuchungen mit einer patientenindividuellen Therapie für einen Vergleich

Tabelle 4-173: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliographische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Abdallah A.-O. et al. <i>Outcomes of Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone, Followed by High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 21(2) (pp e212-e219), 2021. Date of Publication: February 2021.	Patientenpopulation
2	Abu-Rashed E. et al. <i>TOURMALINE-MM1: New oral triplet combination for patients with relapsed/refractory multiple myeloma</i> . Translational Cancer Research. 6(Supplement2) (pp S363-S365), 2017. Date of Publication: 01 Mar 2017.	Patientenpopulation
3	Adkins D.R. et al. <i>Phase I trial of dacarbazine with cyclophosphamide, carmustine, etoposide, and autologous stem-cell transplantation in patients with lymphoma and multiple myeloma</i> . Journal of Clinical Oncology. 12(9) (pp 1890-1901), 1994. Date of Publication: September 1994.	Patientenpopulation
4	Afari J. et al. <i>Efficacy and Safety of Replacing Lenalidomide with Pomalidomide for Patients with Multiple Myeloma Refractory to a Lenalidomide-Containing Combination Regimen</i> . Experimental Hematology. 114 (pp 54-60), 2022. Date of Publication: October 2022.	Patientenpopulation
5	Ailawadhi S. et al. <i>Monoclonal antibody utilization characteristics in patients with multiple myeloma</i> . Anti-Cancer Drugs. 30(8) (pp 859-865), 2019. Date of Publication: 01 Sep 2019.	Patientenpopulation
6	Ailawadhi S et al. <i>Low-dose versus High-dose Carfilzomib with Dexamethasone (S1304) in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma Clinical cancer research</i> . Vol.26(15):3969-3978p, 2020. United States NLM (Medline)	Patientenpopulation

7	Ailawadhi S. et al. <i>Low-dose versus High-dose Carfilzomib with Dexamethasone (S1304) in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma</i> . <i>Clinical Cancer Research</i> . 26(15) (pp 3969-3978), 2020. Date of Publication: 01 Aug 2020.	Patientenpopulation
8	Ailawadhi S. et al. <i>Ibrutinib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: Phase I trial results</i> . <i>Hematological Oncology</i> . 40(4) (pp 695-703), 2022. Date of Publication: October 2022.	Endpunkte
9	Ainley L. et al. <i>DT-PACE/ESHAP chemotherapy regimens as salvage therapy for multiple myeloma prior to autologous stem cell transplantation</i> . <i>British Journal of Haematology</i> . 192(3) (pp e73-e77), 2021. Date of Publication: February 2021.	Patientenpopulation
10	Alegre A. et al. <i>Results of an early access treatment protocol of daratumumab monotherapy in spanish patients with relapsed or refractory multiple myeloma</i> . <i>HemaSphere</i> . 4(3) (no pagination), 2020. Article Number: e380. Date of Publication: 2020.	Patientenpopulation
11	Anonymous. <i>Multiple myeloma: Too toxic!</i> . <i>Prescrire International</i> . 25(176) (pp 257-259), 2016. Date of Publication: November 2016.	Patientenpopulation
12	Anonymous. <i>Elotuzumab (empliciti) combination therapy for relapsed or refractory multiple myeloma: No proven therapeutic advance at this point</i> . <i>Prescrire International</i> . 27(193) (pp 119-120), 2018. Date of Publication: May 2018.	Patientenpopulation
13	Anonymous. <i>Ixazomib (ninlarodegree) in multiple myeloma after treatment failure: Continue to use established regimens</i> . <i>Prescrire International</i> . 27(194) (pp 151-152), 2018. Date of Publication: June 2018.	Patientenpopulation
14	Antonioni E. et al. <i>Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone combination in relapsed/refractory myeloma patients: a real-life single-center experience</i> . <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 61(13) (pp 3255-3258), 2020. Date of Publication: 2020.	Patientenpopulation
15	Atrash S. et al. <i>Cardiac complications in relapsed and refractory multiple myeloma patients treated with carfilzomib</i> . <i>Blood Cancer Journal</i> . 5 (no pagination), 2015. Article Number: e272. Date of Publication: 16 Jan 2015.	Patientenpopulation
16	Attal M et al. <i>Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study</i> . <i>Lancet (london, england)</i> . Vol.394(10214):2096-2107p, 2019. United Kingdom NLM (Medline)	Patientenpopulation
17	Auner HW et al. <i>Ixazomib with cyclophosphamide and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma: mUKeight phase II randomised controlled trial results</i> . <i>Blood cancer journal</i> . Vol.12(4):52p, 2022. United Kingdom Springer Nature	Patientenpopulation
18	Badros A.Z. et al. <i>Long-term remissions after stopping pembrolizumab for relapsed or refractory multiple myeloma</i> . <i>Blood Advances</i> . 3(11) (pp 1658-1660), 2019. Date of Publication: 11 Jun 2019.	Publikationstyp
19	Barley K. et al. <i>Recapturing disease response: A phase 2 study of carfilzomib 56 mg/m² in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have progressed on carfilzomib 27 mg/m²</i> . <i>American Journal of Hematology</i> . 95(2) (pp E51-E54), 2020. Date of Publication: 01 Feb 2020.	Patientenpopulation
20	Basali D. et al. <i>Real-world data on safety and efficacy of venetoclax-based regimens in relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma</i> . <i>British Journal of Haematology</i> . 189(6) (pp 1136-1140), 2020. Date of Publication: 01 Jun 2020.	Endpunkte

21	Baz R. et al. <i>Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: Safety and efficacy</i> . <i>Annals of Oncology</i> . 17(12) (pp 1766-1771), 2006. Date of Publication: December 2006.	Patientenpopulation
22	Baz R.C. et al. <i>Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma</i> . <i>Blood</i> . 127(21) (pp 2561-2568), 2016. Date of Publication: 26 May 2016.	Patientenpopulation
23	Beinfeld M. et al. <i>Anti B-cell maturation antigen CAR T-cell and antibody drug conjugate therapy for heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma</i> . <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> . 27(9) (pp 1315-1320), 2021. Date of Publication: September 2021.	Patientenpopulation
24	Benger M et al. <i>Critical care escalation for treatment-refractory haematological malignancies</i> . <i>British Journal of Hospital Medicine</i> . 80(4):238, 2019 Apr 02.	Studiendesign
25	Berenson J.R. et al. <i>A prospective, open-label safety and efficacy study of combination treatment with melphalan, arsenic trioxide, and ascorbic acid in patients with relapsed or refractory multiple myeloma</i> . <i>Clinical Lymphoma</i> . 5(2) (pp 130-134), 2004. Date of Publication: September 2004.	Patientenpopulation
26	Berenson J.R. et al. <i>Safety and efficacy of bortezomib and melphalan combination in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Updated results of a phase 1/2 study after longer follow-up</i> . <i>Annals of Hematology</i> . 87(8) (pp 623-631), 2008. Date of Publication: August 2008.	Patientenpopulation
27	Berenson J.R. et al. <i>CHAMPION-1: A phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma</i> . <i>Blood</i> . 127(26) (pp 3360-3368), 2016. Date of Publication: 30 Jun 2016.	Patientenpopulation
28	Berenson A. et al. <i>Outcomes of multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, and carfilzomib</i> . <i>Annals of Hematology</i> . 96(3) (pp 449-459), 2017. Date of Publication: 01 Mar 2017.	Patientenpopulation
29	Berenson J. et al. <i>A phase 2 safety study of accelerated elotuzumab infusion, over less than 1 h, in combination with lenalidomide and dexamethasone, in patients with multiple myeloma</i> . <i>American Journal of Hematology</i> . 92(5) (pp 460-466), 2017. Date of Publication: 01 May 2017.	Patientenpopulation
30	Bernal L et al. <i>Phase II Trial of Ixazomib and Dexamethasone Versus Ixazomib, Dexamethasone and Lenalidomide, Randomized with NFKB2 Rearrangement</i> . (Proteasome Inhibitor NFKB2 Rearrangement Driven Trial, PINR) <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> . Vol.19(10):e243-e244p,2019-09-12 to 2019-09-15. 17th International Myeloma Workshop. Boston. United States.Netherlands Elsevier Inc.	Publikationstyp
31	Boccardo M. et al. <i>Oral melphalan at diagnosis hampers adequate collection of peripheral blood progenitor cells in multiple myeloma</i> . <i>Haematologica</i> . 87(8) (pp 846-850), 2002. Date of Publication: 2002.	Patientenpopulation
32	Bonnet J.D. et al. <i>Addition of cisplatin and bleomycin to vincristine-carmustine-doxorubicin-prednisone (VBAP) combination in the treatment of relapsing or resistant multiple myeloma: A southwest oncology group study</i> . <i>Cancer Treatment Reports</i> . 68(3) (pp 481-485), 1984. Date of Publication: 1984.	Patientenpopulation
33	Borad M.J. et al. <i>Efficacy of melphalan, arsenic trioxide, and ascorbic acid combination therapy (MAC) in relapsed and refractory multiple myeloma [10]</i> . <i>Leukemia</i> . 19(1) (pp 154-156), 2005. Date of Publication: January 2005.	Patientenpopulation

34	Bringhen S et al. <i>Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: ICARIA-MM subgroup analysis</i> . Leukemia research. Vol.104, pp.106576, 2021. United Kingdom Elsevier Ltd	Endpunkte
35	Bringhen S. et al. <i>Melflufen plus dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: long-term survival follow-up from the Phase II study O-12-M1</i> . British Journal of Haematology. 193(6) (pp 1105-1109), 2021. Date of Publication: June 2021.	Patientenpopulation
36	Buda G. et al. <i>Pegylated liposomal doxorubicin in combination with dexamethasone and bortezomib (VMD) or lenalidomide (RMD) in multiple myeloma pretreated patients</i> . Annals of Hematology. 90(9) (pp 1115-1116), 2011. Date of Publication: September 2011.	Patientenpopulation
37	Capra M. et al. <i>Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with renal impairment: IKEMA subgroup analysis</i> . Haematologica. 107(6) (pp 1397-1409), 2022. Date of Publication: June 2022.	Patientenpopulation
38	Cavo M. et al. <i>M-2 protocol for melphalan-resistant and relapsing multiple myeloma</i> . European Journal of Haematology. 40(2) (pp 168-173), 1988. Date of Publication: 1988.	Patientenpopulation
39	Cerchione C. et al. <i>Pegfilgrastim in primary prophylaxis of febrile neutropenia during chemotherapy of relapsed and refractory multiple myeloma: a real-life experience</i> . Supportive Care in Cancer. 23(2) (pp 301-302), 2015. Date of Publication: February 2014.	Patientenpopulation
40	Cerchione C. et al. <i>MM-499 Pegfilgrastim Versus Filgrastim in the Supportive Care of Heavily Pretreated Multiple Myeloma in Treatment With Pomalidomide-Dexamethasone</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 22(Supplement 2) (pp S427), 2022. Date of Publication: October 2022.	Publikationstyp
41	Chari A. et al. <i>Blood Transfusion Management and Transfusion-Related Outcomes in Daratumumab-Treated Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 18(1) (pp 44-51), 2018. Date of Publication: January 2018.	Patientenpopulation
42	Chari A. et al. <i>Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials</i> . Blood Advances. 2(13) (pp 1633-1644), 2018. Date of Publication: 10 Jul 2018.	Patientenpopulation
43	Chari A. et al. <i>Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma</i> . New England Journal of Medicine. 381(8) (pp 727-738), 2019. Date of Publication: 22 Aug 2019.	Intervention
44	Chari A. et al. <i>Final analysis of a phase 1/2b study of ibrutinib combined with carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma</i> . Hematological Oncology. 38(3) (pp 353-362), 2020. Date of Publication: 01 Aug 2020.	Patientenpopulation
45	Chari A. et al. <i>Optimal Supportive Care With Selinexor Improves Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 21(12) (pp e975-e984), 2021. Date of Publication: December 2021.	Intervention
46	Chen C. et al. <i>Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma</i> . British Journal of Haematology. 146(2) (pp 164-170), 2009. Date of Publication: July 2009.	Patientenpopulation
47	Cohen AD et al. <i>Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive MM after exposure to other BCMA-targeting agents</i> . Blood. 2022 Sep 12	Intervention

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

48	Colombi M. et al. <i>OPP-EBV-CAD regimen as salvage treatment in advanced refractory or resistant multiple myeloma</i> . <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 40(1-2) (pp 87-94), 2000. Date of Publication: 2000.	Patientenpopulation
49	Comeau J.M. et al. <i>The role of elotuzumab in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma</i> . <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> . 75(2) (pp 55-66), 2018. Date of Publication: 15 Jan 2018.	Publikationstyp
50	Cook G. et al. <i>Daratumumab Monotherapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results of an Early Access Treatment Protocol in Europe and Russia</i> . <i>Oncology and Therapy</i> . 9(1) (pp 139-151), 2021. Date of Publication: June 2021.	Patientenpopulation
51	Cornell R. et al. <i>Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated with selinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAMMOTH</i> . <i>American Journal of Hematology</i> . 96(1) (pp E5-E8), 2021. Date of Publication: January 2021.	Studiendesign
52	Corre J. et al. <i>Improved survival in multiple myeloma during the 2005-2009 and 2010-2014 periods</i> . <i>Leukemia</i> . 35(12) (pp 3600-3603), 2021. Date of Publication: December 2021.	Patientenpopulation
53	Costa L.J. et al. <i>Phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma</i> . <i>Blood Advances</i> . 5(19) (pp 3748-3759), 2021. Date of Publication: 12 Oct 2021.	Patientenpopulation
54	Costa L.J. et al. <i>Comparison of Cilta-cel, an Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy, Versus Conventional Treatment in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 22(5) (pp 326-335), 2022. Date of Publication: May 2022.	Studiendesign
55	Crawford S.M. <i>Hypercalcemia, renal failure, and relapse in multiple myeloma</i> . <i>Cancer</i> . 55(4) (pp 898-900), 1985. Date of Publication: 1985.	Patientenpopulation
56	Croizier C. et al. <i>New European approval: Idecabtagene vicleucel in relapsed and/or refractory myeloma after at least 3 lines of treatment</i> . <i>Bulletin du Cancer</i> . 109(2) (pp 113-114), 2022. Date of Publication: February 2022.	Intervention
57	Crusoe E.D.Q. et al. <i>Results of the daratumumab monotherapy early access treatment protocol in patients from Brazil with relapsed or refractory multiple myeloma</i> . <i>Hematology, Transfusion and Cell Therapy</i> . 43(4) (pp 417-423), 2021. Date of Publication: 01 Oct 2021.	Patientenpopulation
58	Damaj G. et al. <i>Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: Results from the French compassionate use program</i> . <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 53(4) (pp 632-634), 2012. Date of Publication: April 2012.	Patientenpopulation
59	Daniely D. et al. <i>A phase 1/2 study of ixazomib in place of bortezomib or carfilzomib in a subsequent line of therapy for patients with multiple myeloma refractory to their last bortezomib or carfilzomib combination regimen</i> . <i>Experimental Hematology</i> . 111 (pp 79-86), 2022. Date of Publication: July 2022.	Patientenpopulation
60	de Waal E.G.M. et al. <i>Combination therapy with bortezomib, continuous low-dose cyclophosphamide and dexamethasone followed by one year of maintenance treatment for relapsed multiple myeloma patients</i> . <i>British Journal of Haematology</i> . 171(5) (pp 720-725), 2015. Date of Publication: 01 Dec 2015.	Patientenpopulation
61	Dechow T. et al. <i>Pomalidomide plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Final results of the non-interventional study POSEIDON and comparison with the pivotal phase 3 clinical trials</i> . <i>European Journal of Haematology</i> . 108(2) (pp 133-144), 2022. Date of Publication: February 2022.	Patientenpopulation

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

62	Del Giudice ML et al. <i>Carfilzomib plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: A retro-prospective observational study</i> . <i>European Journal of Haematology</i> . 109(4):373-380, 2022 Oct.	Patientenpopulation
63	Delforge M. et al. <i>Lenalidomide in relapsed refractory myeloma patients: Impact of previous response to bortezomib and thalidomide on treatment efficacy. Results of a medical need program in Belgium</i> . <i>Acta Clinica Belgica</i> . 66(5) (pp 371-375), 2011. Date of Publication: 2011.	Patientenpopulation
64	Delforge M et al. <i>Health state utility valuation in patients with triple-class-exposed relapsed and refractory multiple myeloma treated with the bcma-directed car t cell therapy, idecabtagene vicleucel (IDE-Cel, BB2121): results from the Karmma trial</i> . <i>Blood</i> . Vol.136(SUPPL 1):14-15p, 2020. Netherlands American Society of Hematology	Intervention
65	Delforge M. et al. <i>Selinexor, Bortezomib and Dexamethasone: An Effective Salvage Regimen for Heavily Pretreated Myeloma Patients</i> . <i>OncoTargets and Therapy</i> . 15 (pp 243-250), 2022. Date of Publication: 2022.	Endpunkte
66	Diao X. et al. <i>Prognostic factors for patients with multiple myeloma admitted to the intensive care unit</i> . <i>Hematology (United Kingdom)</i> . 25(1) (pp 433-437), 2020. Date of Publication: December 2020.	Patientenpopulation
67	Dimopoulos M.A. et al. <i>HyperCVAD for VAD-resistant multiple myeloma</i> . <i>American Journal of Hematology</i> . 52(2) (pp 77-81), 1996. Date of Publication: June 1996.	Patientenpopulation
68	Dimopoulos MA et al. <i>Lenalidomide (REVLIMID) combination with dexamethasone (DEX) is more effective than DEX alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma and independent of number of previous treatments</i> . <i>Haematologica, the hematology journal: abstract book</i> . Vol.91(Suppl 1):2006.	Publikationstyp
69	Dimopoulos M.A. et al. <i>Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: Dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment</i> . <i>European Journal of Haematology</i> . 85(1) (pp 1-5), 2010. Date of Publication: July 2010.	Patientenpopulation
70	Dimopoulos M.A. et al. <i>Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma with lenalidomide and dexamethasone with or without bortezomib: Prospective evaluation of the impact of cytogenetic abnormalities and of previous therapies</i> . <i>Leukemia</i> . 24(10) (pp 1769-1778), 2010. Date of Publication: October 2010.	Patientenpopulation
71	Dimopoulos M.A. et al. <i>Carfilzomib and pomalidomide in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with baseline risk factors</i> . <i>Annals of Oncology</i> . 26(11) (pp 2247-2256), 2015. Date of Publication: November 2015.	Patientenpopulation
72	Dimopoulos M.A. et al. <i>Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): And randomised, phase 3, open-label, multicentre study</i> . <i>The Lancet Oncology</i> . 17(1) (pp 27-38), 2016. Date of Publication: 01 Jan 2016.	Patientenpopulation
73	Dimopoulos MA et al. <i>Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial</i> . <i>Lancet oncology</i> . Vol.(no pagination), 2017. United Kingdom Lancet Publishing Group	Patientenpopulation
74	Dimopoulos MA et al. <i>Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour</i>	Patientenpopulation

	<i>growth</i> . British journal of haematology. Vol.178(6):896-905p, 2017. United Kingdom Blackwell Publishing Ltd	
75	Dimopoulos M.A. et al. <i>Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study</i> . British Journal of Haematology. 177(3) (pp 404-413), 2017. Date of Publication: May 2017.	Patientenpopulation
76	Dimopoulos M et al. <i>Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study</i> . Journal of hematology & oncology. Vol.11(1) (no pagination):2018. United Kingdom BioMed Central Ltd.	Patientenpopulation
77	Dimopoulos MA et al. <i>Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma</i> . New England journal of medicine. Vol.379(19):1811-1822p, 2018.	Endpunkte
78	Dimopoulos MA et al. <i>Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial</i> . Cancer. Vol.124(20):4032-4043p, 2018.	Patientenpopulation
79	Dimopoulos M. et al. <i>Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment: Results from a phase ii trial</i> . Journal of Clinical Oncology. 36(20) (pp 2035-2043), 2018. Date of Publication: 10 Jul 2018.	Patientenpopulation
80	Dimopoulos M et al. <i>Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR</i> . Blood. Vol.133(2):147-155p, 2019. United States American Society of Hematology	Patientenpopulation
81	Dimopoulos M.A. et al. <i>Outcomes for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. Trials</i> . International Journal of Hematology. 110(4) (pp 466-473), 2019. Date of Publication: 01 Oct 2019.	Patientenpopulation
82	Dimopoulos M et al. <i>Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study</i> . Lancet (london, england). Vol.396(10245):186-197p, 2020. United Kingdom Lancet Publishing Group	Patientenpopulation
83	Dimopoulos M.A. et al. <i>Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study</i> . Blood Cancer Journal. 10(9) (no pagination), 2020. Article Number: 91. Date of Publication: 01 Sep 2020.	Patientenpopulation
84	Dimopoulos MA et al. <i>Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study</i> . Blood cancer journal. Vol.10(9):91p, 2020. United Kingdom Springer Nature	Patientenpopulation
85	Dimopoulos M.A. et al. <i>Once- versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis</i> . Blood Cancer Journal. 10(3) (no pagination), 2020. Article Number: 35. Date of Publication: 01 Mar 2020.	Patientenpopulation
86	Dimopoulos MA et al. <i>Once- versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient</i>	Patientenpopulation

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

	<i>characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. Blood Cancer Journal. 10(3):35, 2020 03 09.</i>	
87	Dimopoulos M et al. <i>Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. Vol.137(9):1154-1165p, 2021. United States Elsevier B.V.</i>	Patientenpopulation
88	Dimopoulos MA et al. <i>Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. The lancet. Oncology. Vol.22(6):801-812p, 2021. United Kingdom Lancet Publishing Group</i>	Patientenpopulation
89	Dimopoulos M.A. et al. <i>Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on prior lines of treatment and refractory status: IKEMA subgroup analysis. American Journal of Hematology.(no pagination), 2022. Date of Publication: 2022.</i>	Patientenpopulation
90	Dispenzieri A. et al. <i>Phase I trial of systemic administration of edmonston strain of measles virus genetically engineered to express the sodium iodide symporter in patients with recurrent or refractory multiple myeloma. Leukemia. 31(12) (pp 2791-2798), 2017. Date of Publication: 2017.</i>	Patientenpopulation
91	Djebbari F. et al. <i>Clinical outcomes of bortezomib-based therapy in myeloma. PLoS ONE. 13(12) (no pagination), 2018. Article Number: e0208920. Date of Publication: December 2018.</i>	Patientenpopulation
92	Dolph M. et al. <i>Network meta-analysis of once weekly selinexor-bortezomib-dexamethasone in previously treated multiple myeloma. Journal of Health Economics and Outcomes Research. 8(2) (pp 26-35), 2021. Date of Publication: 2021.</i>	Patientenpopulation
93	Driessen C. et al. <i>Promising activity of nelfinavir-bortezomib-dexamethasone in proteasome inhibitor-refractory multiple myeloma. Blood. 132(19) (pp 2097-2100), 2018. Date of Publication: 08 Nov 2018.</i>	Patientenpopulation
94	Du X. et al. <i>Long-term use of lenalidomide and low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: MM-024 Extended Access Program. BMC Cancer. 16(1) (no pagination), 2016. Article Number: 46. Date of Publication: January 28, 2016.</i>	Patientenpopulation
95	Du J et al. <i>A Phase 3 Study of Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (MM) in China. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. Vol.19(10):e267-e268p,2019-09-12 to 2019-09-15. 17th International Myeloma Workshop. Boston. United States.Netherlands Elsevier Inc.</i>	Publikationstyp
96	Du J. et al. <i>A study of carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in China. International Journal of Hematology. 113(3) (pp 422-429), 2021. Date of Publication: March 2021.</i>	Patientenpopulation
97	El-Cheikh J. et al. <i>Lenalidomide plus donor-lymphocytes infusion after allogeneic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with high-risk multiple myeloma. Experimental Hematology. 40(7) (pp 521-527), 2012. Date of Publication: July 2012.</i>	Patientenpopulation
98	Engelhardt M. et al. <i>Multidisciplinary Tumor Boards: Facts and Satisfaction Analysis of an Indispensable Comprehensive Cancer Center Instrument. [German] Deutsche Medizinische Wochenschrift. 142(9) (pp e51-e60), 2017. Date of Publication: 01 May 2017.</i>	Patientenpopulation
99	Engelhardt M. et al. <i>Multidisciplinary Tumor Boards: Facts and Satisfaction Analysis of an Indispensable Comprehensive Cancer Center Instrument. [German] Tumor Diagnostik und Therapie. 38(7) (pp 447-456), 2017. Date of Publication: 01 Sep 2017.</i>	Patientenpopulation

100	Facon T. et al. <i>Efficacy and safety of carfilzomib-based regimens in frail patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma</i> . Blood Advances. 4(21) (pp 5449-5459), 2020. Date of Publication: 10 Nov 2020.	Patientenpopulation
101	Fasslrunner F. et al. <i>Radioimmunotherapy in Combination with Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Advanced Multiple Myeloma</i> . Biology of Blood and Marrow Transplantation. 26(4) (pp 691-697), 2020. Date of Publication: April 2020.	Patientenpopulation
102	Fazio F et al. <i>Daratumumab combined with dexamethasone and lenalidomide or bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients: Report from the multiple myeloma GIMEMA Lazio group</i> . EJHaem. 3(1):121-128, 2022 Feb.	Studiendesign
103	Fisher RI et al. <i>Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma</i> . Journal of clinical oncology. Vol.24(30):4867-4874p, 2006. United States American Society of Clinical Oncology	Patientenpopulation
104	Forgeson G.V. et al. <i>Infused vincristine and adriamycin with high dose methylprednisolone (VAMP) in advanced previously treated multiple myeloma patients</i> . British Journal of Cancer. 58(4) (pp 469-473), 1988. Date of Publication: 1988.	Patientenpopulation
105	Fotiou D. et al. <i>Carfilzomib-associated renal toxicity is common and unpredictable: a comprehensive analysis of 114 multiple myeloma patients</i> . Blood Cancer Journal. 10(11) (no pagination), 2020. Article Number: 109. Date of Publication: 01 Nov 2020.	Patientenpopulation
106	Fouquet G. et al. <i>Phase I dose-escalation study of F50067, a humanized anti-CXCR4 monoclonal antibody alone and in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone, in relapsed or refractory multiple myeloma</i> . Oncotarget. 9(35) (pp 23890-23899), 2018. Date of Publication: 01 May 2018.	Patientenpopulation
107	Fouquet G. et al. <i>Salvage therapy post pomalidomide-based regimen in relapsed/refractory myeloma</i> . Annals of Hematology. 97(5) (pp 831-837), 2018. Date of Publication: 01 May 2018.	Patientenpopulation
108	Franssen L.E. et al. <i>Outcome of allogeneic transplantation in newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma: long-term follow-up in a single institution</i> . European Journal of Haematology. 97(5) (pp 479-488), 2016. Date of Publication: 01 Nov 2016.	Patientenpopulation
109	Freise K.J. et al. <i>Moving Beyond Maximum Tolerated Dose for Targeted Oncology Drugs: Use of Clinical Utility Index to Optimize Venetoclax Dosage in Multiple Myeloma Patients</i> . Clinical Pharmacology and Therapeutics. 102(6) (pp 970-976), 2017. Date of Publication: December 2017.	Patientenpopulation
110	Frerichs K.A. et al. <i>Efficacy and safety of durvalumab combined with daratumumab in daratumumab-refractory multiple myeloma patients</i> . Cancers. 13(10) (no pagination), 2021. Article Number: 2452. Date of Publication: 02 May 2021.	Intervention
111	Friedenberg W.R. et al. <i>High-dose dexamethasone for refractory or relapsing multiple myeloma</i> . American Journal of Hematology. 36(3) (pp 171-175), 1991. Date of Publication: 1991.	Patientenpopulation
112	Fu W et al. <i>Overall survival (OS) benefit of oral ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone (IRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in asian patients (pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): pooled-analysis from the tourmaline-MMI and the China continuation studies</i> . Blood. Vol.132, 2018. Netherlands American Society of Hematology	Patientenpopulation
113	Fu W.-J. et al. <i>Efficacy and safety of pomalidomide and low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed or refractory</i>	Patientenpopulation

	<i>multiple myeloma: a multicenter, prospective, single-arm, phase 2 trial.</i> BMC Cancer. 22(1) (no pagination), 2022. Article Number: 722. Date of Publication: December 2022.	
114	Fukae T. et al. <i>Extramedullary lesions to the pericardium and right atrium in refractory multiple myeloma.</i> Blood. 134(18) (pp 1562), 2019. Date of Publication: 31 Oct 2019.	Patientenpopulation
115	Gamberi B. et al. <i>A Noninterventional, Observational, European Post-Authorization Safety Study of Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide.</i> Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 20(10) (pp e629-e644), 2020. Date of Publication: October 2020.	Patientenpopulation
116	Garderet L et al. <i>Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma.</i> Blood. Vol.132(24):2555-2563p, 2018.	Patientenpopulation
117	Gasparetto C et al. <i>Selinexor, daratumumab, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.</i> EJHaem. 2(1):56-65, 2021 Feb.	Intervention
118	Gasparetto C. et al. <i>Once weekly selinexor, carfilzomib and dexamethasone in carfilzomib non-refractory multiple myeloma patients.</i> British Journal of Cancer. 126(5) (pp 718-725), 2022. Date of Publication: 23 Mar 2022.	Intervention
119	Georges G.E. et al. <i>Nonmyeloablative Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation to Treat Patients with Poor-Risk, Relapsed, or Refractory Multiple Myeloma.</i> Biology of Blood and Marrow Transplantation. 13(4) (pp 423-432), 2007. Date of Publication: April 2007.	Patientenpopulation
120	Giannopoulos K. et al. <i>Ixazomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> Acta Haematologica Polonica. 48(3) (pp 160-164), 2017. Date of Publication: July 2017.	Publikationstyp
121	Gill SK et al. <i>I-OPen: inferior outcomes of penta-refractory compared to penta-exposed multiple myeloma patients.</i> Blood Cancer Journal. 12(9):138, 2022 09 23.	Studiendesign
122	Goldschmidt H et al. <i>Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study.</i> Leukemia & lymphoma. 2017 (epubl.). United Kingdom Taylor and Francis Ltd.	Patientenpopulation
123	Gooding S. et al. <i>Double relapsed and/or refractory multiple myeloma: Clinical outcomes and real world healthcare costs.</i> PLoS ONE. 10(9) (no pagination), 2015. Article Number: e0136207. Date of Publication: 14 Sep 2015.	Patientenpopulation
124	Gupta V. et al. <i>Efficacy of prednisone in refractory multiple myeloma and measurement of glucocorticoid receptors: A Southwest Oncology Group study.</i> Investigational New Drugs. 12(2) (pp 121-128), 1994. Date of Publication: 1994.	Patientenpopulation
125	Gupta N. et al. <i>Exposure-safety-efficacy analysis of single-agent ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma: dose selection for a phase 3 maintenance study.</i> Investigational New Drugs. 34(3) (pp 338-346), 2016. Date of Publication: 01 Jun 2016.	Patientenpopulation
126	Gupta N. et al. <i>Dose and Schedule Selection of the Oral Proteasome Inhibitor Ixazomib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Clinical and Model-Based Analyses.</i> Targeted Oncology. 12(5) (pp 643-654), 2017. Date of Publication: 01 Oct 2017.	Patientenpopulation
127	Hajek R et al. <i>A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS) Leukemia.</i> Vol.31(1):107-114p,	Patientenpopulation

	2017. United Kingdom Nature Publishing Group (Houndmills, Basingstoke, Hampshire RG21 6XS, United Kingdom)	
128	Hajek R et al. <i>P-196: isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in patients with relapsed Multiple Myeloma and soft-tissue Plasmacytomas: IKEMA subgroup analysis Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> . Vol.21, pp.S145-S146, 2021. Netherlands Elsevier Inc.	Publikationstyp
129	Harrison S.J. et al. <i>The addition of dexamethasone to bortezomib for patients with relapsed multiple myeloma improves outcome but ongoing maintenance therapy has minimal benefit</i> . American Journal of Hematology. 90(5) (pp E86-E91), 2015. Date of Publication: 01 May 2015.	Patientenpopulation
130	Harrison SJ et al. <i>Efficacy of isatuximab/pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM high-risk cytogenetics subgroup analysis Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> . Vol.19(10):e33-p,2019-09-12 to 2019-09-15. 17th International Myeloma Workshop. Boston. United States.Netherlands Elsevier Inc.	Publikationstyp
131	Harvanova L. et al. <i>Real-world effectiveness and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma in Slovakia</i> . Neoplasma. 68(3) (pp 626-630), 2021. Date of Publication: 2021.	Patientenpopulation
132	Heybeli C. et al. <i>Kidney Transplant Outcomes of Patients With Multiple Myeloma</i> . Kidney International Reports. 7(4) (pp 752-762), 2022. Date of Publication: April 2022.	Patientenpopulation
133	Hou J et al. <i>Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: china Continuation study</i> . Journal of hematology & oncology. Vol.10(1):137p, 2017. United Kingdom BioMed Central Ltd.	Patientenpopulation
134	Huang S.-Y. et al. <i>A noninterventional observational registry of patients with multiple myeloma treated with lenalidomide in Taiwan</i> . Journal of the Formosan Medical Association. 116(9) (pp 705-710), 2017. Date of Publication: September 2017.	Patientenpopulation
135	Huang H et al. <i>Clinical observation of recombinant human endostatin in treating relapsed refractory multiple myeloma</i> . Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology. 45(12):1325-1327, 2018 12.	Patientenpopulation
136	Huang S.-Y. et al. <i>Bortezomib therapy in a real-world setting in patients with relapsed or refractory multiple myeloma</i> . Oncology Reviews. 13(1) (pp 15-22), 2019. Date of Publication: 14 Jan 2019.	Patientenpopulation
137	Hulin C et al. <i>Bortezomib retreatment for relapsed and refractory multiple myeloma in real-world clinical practice</i> . Health Science Reports. 2(1):e104, 2019 Jan.	Patientenpopulation
138	Hus I et al. <i>An evaluation of factors predicting long-term response to thalidomide in 234 patients with relapsed or resistant multiple myeloma</i> . British Journal of Cancer. 91(11):1873-9, 2004 Nov 29.	Patientenpopulation
139	Iida S. et al. <i>A phase 2, open-label, multicenter study of ixazomib plus lenalidomide and dexamethasone in adult Japanese patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma</i> . International Journal of Clinical Oncology. 27(1) (pp 224-233), 2022. Date of Publication: January 2022.	Patientenpopulation
140	Jackson DV et al. <i>Single agent vincristine by infusion in refractory multiple myeloma</i> . Journal of Clinical Oncology. 3(11):1508-12, 1985 Nov.	Patientenpopulation
141	Jagannath S et al. <i>Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple</i>	Patientenpopulation

	<i>myeloma with less than optimal response to bortezomib alone</i> <i>Haematologica</i> . Vol.91(7):929-934p, 2006.	
142	Jakubowiak A.J. et al. <i>Treatment outcomes in patients with relapsed and refractory multiple myeloma and high-risk cytogenetics receiving single-agent carfilzomib in the PX-171-003-A1 study</i> . <i>Leukemia</i> . 27(12) (pp 2351-2356), 2013. Date of Publication: December 2013.	Patientenpopulation
143	Jing H. et al. <i>Safety and efficacy of daratumumab in Chinese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a phase 1, dose-escalation study (MMY1003)</i> . <i>Annals of Hematology</i> .(no pagination), 2022. Date of Publication: 2022.	Patientenpopulation
144	Joao C. et al. <i>Lenalidomide is effective and safe for the treatment of patients with relapsed multiple myeloma and very severe renal impairment</i> . <i>Annals of Hematology</i> . 95(6) (pp 931-936), 2016. Date of Publication: 01 May 2016.	Patientenpopulation
145	Kakimoto Y. et al. <i>Safety Profile of Ixazomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Japan: An All-case Post-marketing Surveillance</i> . <i>Internal Medicine</i> . 61(9) (pp 1337-1343), 2022. Date of Publication: 2022.	Patientenpopulation
146	Kastritis E et al. <i>Impact of last lenalidomide dose, duration, and IMiD-free interval in patients with myeloma treated with pomalidomide/dexamethasone</i> . <i>Blood Advances</i> . 3(23):4095-4103, 2019 12 10.	Patientenpopulation
147	Kastritis E et al. <i>Daratumumab with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and severe renal impairment: results on efficacy and safety of the phase 2 darestudy</i> <i>Blood</i> . Vol.136(SUPPL 1):48-49p, 2020. Netherlands American Society of Hematology	Patientenpopulation
148	Katsarou A. et al. <i>Combining a CAR and a chimeric costimulatory receptor enhances T cell sensitivity to low antigen density and promotes persistence</i> . <i>Science Translational Medicine</i> . 13(623) (no pagination), 2021. Article Number: eabh1962. Date of Publication: 08 Dec 2021.	Patientenpopulation
149	Kawaji-Kanayama Y. et al. <i>Prognostic impact of resistance to bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, prospective, observational study in Asian patients</i> . <i>Cancer Reports</i> . 5(2) (no pagination), 2022. Article Number: e1476. Date of Publication: February 2022.	Patientenpopulation
150	Kawaji-Kanayama Y. et al. <i>Clinical impacts of frailty, poor performance status, and advanced age in carfilzomib-containing treatment for relapsed/refractory multiple myeloma: post hoc investigation of the KOTOSG multicenter pilot prospective observational study</i> . <i>International Journal of Hematology</i> . 115(3) (pp 350-362), 2022. Date of Publication: March 2022.	Patientenpopulation
151	Kawasaki A et al. <i>Post-marketing surveillance of carfilzomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma</i> . <i>Future Oncology</i> . 18(24):2661-2674, 2022 Aug.	Patientenpopulation
152	Kelly K.R. et al. <i>Indatuximab ravtansine plus dexamethasone with lenalidomide or pomalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: a multicentre, phase 1/2a study</i> . <i>The Lancet Haematology</i> . 8(11) (pp e794-e807), 2021. Date of Publication: November 2021.	Patientenpopulation
153	Khan U. et al. <i>Plasmacytomas and plasma-cell leukemia</i> . <i>New England Journal of Medicine</i> . 376(11) (pp e19), 2017. Date of Publication: 16 Mar 2017.	Patientenpopulation
154	Kim K et al. <i>P-198: isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in East Asian patients with relapsed Multiple Myeloma: IKEMA</i>	Publikationstyp

	<i>subgroup analysis. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. Vol.21, pp.S146-S147, 2021. Netherlands Elsevier Inc.</i>	
155	Kim S.J. et al. <i>Impact of depression on adherence to lenalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma. Supportive Care in Cancer. 29(9) (pp 4969-4977), 2021. Date of Publication: September 2021.</i>	Patientenpopulation
156	Kim K. et al. <i>Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in East Asian patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. International Journal of Hematology. 116(4) (pp 553-562), 2022. Date of Publication: October 2022.</i>	Patientenpopulation
157	Kitadate A. et al. <i>Pre-treatment CD38-positive regulatory T cells affect the durable response to daratumumab in relapsed/refractory multiple myeloma patients. Haematologica. 105(1) (pp E37-E40), 2020. Date of Publication: 2020.</i>	Patientenpopulation
158	Kotchetkov R. et al. <i>Secondary primary malignancies during the lenalidomide-dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma patients. Cancer Medicine. 6(1) (pp 3-11), 2017. Date of Publication: 01 Jan 2017.</i>	Patientenpopulation
159	Kovacs S.B. et al. <i>Venetoclax in combination with carfilzomib, doxorubicin and dexamethasone restores responsiveness in an otherwise treatment-refractory multiple myeloma patient. Haematologica. 105(3) (pp E138-E140), 2020. Date of Publication: 01 Mar 2020.</i>	Studiendesign
160	Kraut EH et al. <i>Phase II study of topotecan and cyclophosphamide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Leukemia Research. 29(10):1233-4, 2005 Oct.</i>	Patientenpopulation
161	Krem M.M. et al. <i>The VR-DCEP regimen rescues mobilization failures and controls refractory disease in multiple myeloma. Bone Marrow Transplantation. 55(7) (pp 1451-1453), 2020. Date of Publication: 01 Jul 2020.</i>	Patientenpopulation
162	Krishnan A. et al. <i>Phase I/II trial of the oral regimen ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Leukemia. 32(7) (pp 1567-1574), 2018. Date of Publication: 01 Jul 2018.</i>	Patientenpopulation
163	Kropff M et al. <i>Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. Haematologica. Vol.97(5):784-791p, 2012.</i>	Patientenpopulation
164	Kumar S.K. et al. <i>Phase I study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 124(7) (pp 1047-1055), 2014. Date of Publication: 14 Aug 2014.</i>	Patientenpopulation
165	Kumar S et al. <i>Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. British journal of haematology. Vol.(no pagination), 2017. United Kingdom Blackwell Publishing Ltd.</i>	Patientenpopulation
166	Kumar S.K. et al. <i>Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: A multicenter IMWG study. Leukemia. 31(11) (pp 2443-2448), 2017. Date of Publication: 01 Nov 2017.</i>	Patientenpopulation
167	Kumar S et al. <i>A Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory. Multiple Myeloma Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. Vol.19(10):e31-p,2019-09-12 to 2019-09-15. 17th International Myeloma Workshop. Boston. United States.Netherlands Elsevier Inc.</i>	Publikationstyp
168	Kumar S.K. et al. <i>Phase 2 study of all-oral ixazomib, cyclophosphamide and low-dose dexamethasone for</i>	Patientenpopulation

	<i>relapsed/refractory multiple myeloma</i> . British Journal of Haematology. 184(4) (pp 536-546), 2019. Date of Publication: February 2019.	
169	Kumar A et al. <i>POSC5 Adjusting for Subsequent Therapies in the Tourmaline-MM1 Study Shows Clinically Meaningful Improvement in Overall Survival with Ixazomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (IXA+LEN+DEX) Compared to LEN+DEX Value in health</i> . Vol.25(1):S33-p, 2022. Netherlands Elsevier Ltd	Publikationstyp
170	Kumar S. et al. <i>Bendamustine in combination with pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: A phase II trial</i> . British Journal of Haematology. 198(2) (pp 288-297), 2022. Date of Publication: July 2022.	Patientenpopulation
171	Kyriakou C. et al. <i>Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma</i> . British Journal of Haematology. 129(6) (pp 763-770), 2005. Date of Publication: June II 2005.	Patientenpopulation
172	Kyrtsonis M.-C. et al. <i>Response to bortezomib in refractory/relapsed multiple myeloma patients: A single center experience with discussion on specific issues</i> . Asia-Pacific Journal of Oncology and Hematology. 2(1) (pp 29-39), 2010. Date of Publication: February 2010 (epubl. 2009).	Patientenpopulation
173	Lahuerta J.J. et al. <i>Early detection of treatment failure and early rescue intervention in multiple myeloma: Time for new approaches</i> . Blood Advances. 5(5) (pp 1340-1343), 2021. Date of Publication: 09 Mar 2021.	Publikationstyp
174	Lakshman A. et al. <i>Efficacy of daratumumab-based therapies in patients with relapsed, refractory multiple myeloma treated outside of clinical trials</i> . American Journal of Hematology. 92(11) (pp 1146-1155), 2017. Date of Publication: November 2017.	Studiendesign
175	Lakshman A. et al. <i>Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma</i> . American Journal of Hematology. 93(2) (pp 179-186), 2018. Date of Publication: February 2018.	Patientenpopulation
176	Larocca A. et al. <i>Pomalidomide, cyclophosphamide, and prednisone for relapsed/refractory multiple myeloma: A multicenter phase 1/2 open-label study</i> . Blood. 122(16) (pp 2799-2806), 2013. Date of Publication: 17 Oct 2013.	Patientenpopulation
177	Larocca A. et al. <i>Patient-reported outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma treated with melflufen plus dexamethasone: analyses from the Phase II HORIZON study</i> . British Journal of Haematology. 196(3) (pp 639-648), 2022. Date of Publication: February 2022.	Intervention
178	Laubach JP et al. <i>Efficacy and safety of oral panobinostat plus subcutaneous bortezomib and oral dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma (PANORAMA 3): an open-label, randomised, phase 2 study</i> The lancet. Oncology. Vol.22(1):142-154p, 2021. United Kingdom Lancet Publishing Group	Patientenpopulation
179	Lee H.C. et al. <i>A phase one trial of carfilzomib, bendamustine, and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma</i> . American Journal of Hematology. 96(7) (pp E243-E246), 2021. Date of Publication: 01 Jul 2021.	Patientenpopulation
180	Lee S. et al. <i>CAR-T therapy targeting B-cell maturation antigen (BCMA), Treatment of multiple myeloma</i> . Drugs of the Future. 47(4) (pp 233-238), 2022. Date of Publication: April 2022.	Intervention
181	Leleu X et al. <i>Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: intergroupe Francophone du Myélome 2009-02</i> . Blood. Vol.121(11):1968-1975p, 2013.	Patientenpopulation

182	Leleu X. et al. <i>Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results.</i> Blood. 125(9) (pp 1411-1417), 2015. Date of Publication: 26 Feb 2015.	Patientenpopulation
183	Leleu X. et al. <i>An international, multicenter, prospective, observational study of neutropenia in patients being treated with lenalidomide + dexamethasone for relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (RR-MM).</i> American Journal of Hematology. 91(8) (pp 806-811), 2016. Date of Publication: 01 Aug 2016.	Patientenpopulation
184	Leleu X. et al. <i>Efficacy and safety of weekly carfilzomib (70 mg/m²), dexamethasone, and daratumumab (KdD70) is comparable to twice-weekly KdD56 while being a more convenient dosing option: a cross-study comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies.</i> Leukemia and Lymphoma. 62(2) (pp 358-367), 2021. Date of Publication: 2021.	Patientenpopulation
185	Lendvai N. et al. <i>A phase 2 single-center study of carfilzomib 56 mg/m² with or without low-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma.</i> Blood. 124(6) (pp 899-906), 2014. Date of Publication: 07 Aug 2014.	Patientenpopulation
186	Leng Y et al. <i>Circularly permuted TRAIL plus thalidomide and dexamethasone versus thalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: a phase 2 study</i> Cancer chemotherapy and pharmacology. Vol.79(6):1141-1149p, 2017. Germany Springer Verlag	Patientenpopulation
187	Lewis T. et al. <i>Novel pyrrolobenzodiazepine benzofused hybrid molecules inhibit nuclear factor-kappaB activity and synergize with bortezomib and ibrutinib in hematologic cancers.</i> Haematologica. 106(4) (pp 958-967), 2021. Date of Publication: April 2021.	Patientenpopulation
188	Lindsay J et al. <i>Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone after one prior line of therapy in bortezomibpretreated multiple myeloma: a subanalysis of the OPTIMISMM phase 3 trial</i> British journal of haematology. Vol.189, pp.23-24, 2020. Netherlands Blackwell Publishing Ltd	Patientenpopulation
189	Liu L. et al. <i>Pooled analysis of the reports of carfilzomib, panobinostat, and elotuzumab combinations in patients with refractory/relapsed multiple myeloma.</i> Journal of Hematology and Oncology. 9(1) (no pagination), 2016. Article Number: 54. Date of Publication: 12 Jul 2016.	Patientenpopulation
190	Lovas S. et al. <i>Real-world data on the efficacy and safety of daratumumab treatment in Hungarian relapsed/refractory multiple myeloma patients.</i> International Journal of Hematology. 110(5) (pp 559-565), 2019. Date of Publication: 01 Nov 2019.	Patientenpopulation
191	Lu J et al. <i>Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: phase 3 LEPUS (MMY3009) Study</i> Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. Vol.21(9):e699-e709p, 2021. United States Elsevier Inc.	Patientenpopulation
192	Ludwig H. et al. <i>Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup.</i> Leukemia and Lymphoma. 58(10) (pp 2501-2504), 2017. Date of Publication: 03 Oct 2017.	Patientenpopulation
193	Lulla PD et al. <i>The safety and clinical effects of administering a multiantigen-targeted T cell therapy to patients with multiple myeloma.</i> Science Translational Medicine. 12(554), 2020 07 29.	Intervention
194	Maiolino A et al. <i>ISATUXIMAB PLUS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED MULTIPLE MYELOMA AND SOFT-TISSUE PLASMACYTOMAS: IKEMA</i>	Publikationstyp

	<i>SUBGROUP ANALYSIS Hematology, transfusion and cell therapy.</i> Vol.43, pp.S197-S198, 2021. Netherlands Elsevier Editora Ltda	
195	Maisnar V. et al. <i>Lenalidomide and dexamethasone in treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma - Analysis of data from the Czech myeloma group registry of monoclonal gammopathies.</i> Neoplasma. 66(3) (pp 499-505), 2019. Date of Publication: 2019.	Patientenpopulation
196	Majer I. et al. <i>Panobinostat Plus Bortezomib Versus Lenalidomide in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison of Survival Outcomes using Patient-level Data.</i> Applied Health Economics and Health Policy. 15(1) (pp 45-55), 2017. Date of Publication: 01 Feb 2017.	Patientenpopulation
197	Majer IM et al. <i>Modeling Covariate-Adjusted Survival for Economic Evaluations in Oncology.</i> Pharmacoeconomics. Vol.37(5):727-737p, 2019. Switzerland Springer International Publishing	Patientenpopulation
198	Mancuso K. et al. <i>Maintenance therapy with bortezomib and dexamethasone after autotransplantation for high-risk multiple myeloma.</i> Bone Marrow Transplantation. 55(9) (pp 1865-1867), 2020. Date of Publication: 01 Sep 2020.	Patientenpopulation
199	Mangiavacalli S. et al. <i>Good clinical activity and favorable toxicity profile of once weekly bortezomib, fotemustine, and dexamethasone (B-MuD) for the treatment of relapsed multiple myeloma.</i> American Journal of Hematology. 88(2) (pp 102-106), 2013. Date of Publication: 01 Feb 2013.	Patientenpopulation
200	Martin T et al. <i>Depth of response and response kinetics of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma: ikema interim analysis Hemasphere.</i> Vol.5(SUPPL 1):30-p,2021-03-03 to 2021-03-06. 2nd European Myeloma Network Meeting. Virtual.Netherlands Lippincott Williams and Wilkins	Patientenpopulation
201	Martin T et al. <i>Comparative effectiveness of ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus physician's choice of therapy in the Flatiron Health multiple myeloma cohort registry for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma.</i> EJHaem. 3(1):97-108, 2022 Feb.	Studiendesign
202	Mateos M.-V. et al. <i>Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials.</i> Hematological Oncology. 36(2) (pp 463-470), 2018. Date of Publication: April 2018.	Patientenpopulation
203	Mateos MV et al. <i>Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial</i> The Lancet. Haematology. Vol.6(9):e459-e469p, 2019. United Kingdom Elsevier Ltd	Patientenpopulation
204	Mateos M.-V. et al. <i>Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial.</i> The Lancet Haematology. 6(9) (pp e459-e469), 2019. Date of Publication: September 2019.	Endpunkte
205	Mateos M.-V. et al. <i>Pembrolizumab combined with lenalidomide and low-dose dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: phase I KEYNOTE-023 study.</i> British Journal of Haematology. 186(5) (pp e117-e121), 2019. Date of Publication: 2019.	Patientenpopulation
206	Mateos M.V. et al. <i>Effect of prior treatments on selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma.</i> Journal of	Patientenpopulation

	Hematology and Oncology. 14(1) (no pagination), 2021. Article Number: 59. Date of Publication: December 2021.	
207	Matsue K. et al. <i>Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma after lenalidomide-based treatment</i> . International Journal of Hematology. 116(1) (pp 122-130), 2022. Date of Publication: July 2022.	Patientenpopulation
208	McCormack P.L. <i>Carfilzomib: In relapsed, or relapsed and refractory, multiple myeloma</i> . Drugs. 72(15) (pp 2023-2032), 2012. Date of Publication: 2012.	Patientenpopulation
209	Merz M et al. <i>Adjusted Comparison of Outcomes between Patients from CARTITUDE-1 versus Multiple Myeloma Patients with Prior Exposure to PI, Imid and Anti-CD-38 from a German Registry</i> . Cancers. 13(23), 2021 Nov 29.	Studiendesign
210	Mian H.S. et al. <i>Renal failure among multiple myeloma patients utilizing carfilzomib and associated factors in the "real world"</i> . Annals of Hematology. 100(5) (pp 1261-1266), 2021. Date of Publication: May 2021.	Patientenpopulation
211	Mikhael J.R. et al. <i>High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Results of a global phase 3b expanded access program</i> . British Journal of Haematology. 144(2) (pp 169-175), 2009. Date of Publication: January 2009.	Patientenpopulation
212	Mikhael J. et al. <i>Lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma and impaired renal function: PrE1003, a PrECOG study</i> . Blood Cancer Journal. 8(9) (no pagination), 2018. Article Number: 86. Date of Publication: 01 Sep 2018.	Patientenpopulation
213	Mohan M. et al. <i>Clinical efficacy of sequencing CD38 targeting monoclonal antibodies in relapsed refractory multiple myeloma: A multi-institutional experience</i> . American Journal of Hematology. 97(7) (pp E276-E280), 2022. Date of Publication: July 2022.	Intervention
214	Mohrbacher A.F. et al. <i>Liposomal daunorubicin (DaunoXome) plus dexamethasone for patients with multiple myeloma: A phase II International Oncology Study Group study</i> . Cancer. 94(10) (pp 2645-2652), 2002. Date of Publication: 15 May 2002.	Patientenpopulation
215	Moore D. <i>Panobinostat (farydak): A novel option for the treatment of relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma</i> . P and T. 41(5) (pp 296-300), 2016. Date of Publication: May 2016.	Publikationstyp
216	Moreau P et al. <i>Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma</i> . Haematologica. Vol.93(12):1908-1911p, 2008.	Patientenpopulation
217	Moreau P et al. <i>Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study</i> . The lancet. Oncology. Vol.12(5):431-440p, 2011.	Patientenpopulation
218	Moreau P. et al. <i>Subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: Subanalysis of patients with renal impairment in the phase iii MMY-3021 study</i> . Haematologica. 100(5) (pp e207-e210), 2015. Date of Publication: 2015.	Patientenpopulation
219	Moreau P. et al. <i>Oral Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma</i> . New England Journal of Medicine. 374(17) (pp 1621-1634), 2016. Date of Publication: 28 Apr 2016.	Patientenpopulation
220	Moreau P et al. <i>Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study</i> . Leukemia. Vol.31(1):115-122p, 2017. United Kingdom Nature Publishing Group (Houndmills, Basingstoke, Hampshire RG21 6XS, United Kingdom)	Patientenpopulation

221	Moreau P. et al. <i>Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study.</i> <i>Leukemia</i> . 31(1) (pp 115-122), 2017. Date of Publication: 01 Jan 2017.	Patientenpopulation
222	Moreau P et al. <i>Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study.</i> <i>Lancet oncology</i> . Vol.(no pagination), 2018. United Kingdom Lancet Publishing Group	Patientenpopulation
223	Moreau P. et al. <i>Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial.</i> <i>The Lancet</i> . 397(10292) (pp 2361-2371), 2021. Date of Publication: 19 Jun 2021.	Patientenpopulation
224	Moreau P. et al. <i>Pembrolizumab combined with carfilzomib and low-dose dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: Cohort 2 of the phase I KEYNOTE-023 study.</i> <i>British Journal of Haematology</i> . 194(1) (pp e48-e51), 2021. Date of Publication: July 2021.	Patientenpopulation
225	Moreau P et al. <i>Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> <i>New England Journal of Medicine</i> . 387(6):495-505, 2022 08 11.	Intervention
226	Moreno D.F. et al. <i>Real-World Evidence of Daratumumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients and Efficacy on Soft-Tissue Plasmacytomas.</i> <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 22(8) (pp 635-642), 2022. Date of Publication: August 2022.	Patientenpopulation
227	Mouhieddine T.H. et al. <i>Selinexor, bortezomib, and dexamethasone (SVD) in heavily treated relapsed refractory multiple myeloma.</i> <i>Annals of Hematology</i> . 100(12) (pp 3057-3060), 2021. Date of Publication: December 2021.	Endpunkte
228	Nakaya A. et al. <i>Realistic Lenalidomide Dose Adjustment Strategy for Transplant-Ineligible Elderly Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Japanese Real-World Experience.</i> <i>Acta Haematologica</i> . 138(1) (pp 55-60), 2017. Date of Publication: 01 Aug 2017.	Patientenpopulation
229	Nathwani N. et al. <i>Patient perspectives on symptoms, health-related quality of life, and treatment experience associated with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> <i>Supportive Care in Cancer</i> . 30(7) (pp 5859-5869), 2022. Date of Publication: July 2022.	Patientenpopulation
230	Ni B. et al. <i>Promising therapeutic approaches for relapsed/refractory multiple myeloma.</i> <i>Hematology (United Kingdom)</i> . 27(1) (pp 343-352), 2022. Date of Publication: 2022.	Patientenpopulation
231	Nijhof IS et al. <i>Phase I/2 study of lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone in lenalidomide-refractory multiple myeloma.</i> <i>Blood</i> . Vol.128(19):2297-2306p, 2016. United States American Society of Hematology	Patientenpopulation
232	Ning YM et al. <i>Liposomal doxorubicin in combination with bortezomib for relapsed or refractory multiple myeloma</i> <i>Oncology (Williston Park, N.Y.)</i> . Vol.21(12):1503-8; discussion 1511, 1513, 1516 passimp, 2007.	Patientenpopulation
233	Nsiala L. et al. <i>New European approval: Selinexor for triple class refractory multiple myeloma.</i> <i>Bulletin du Cancer</i> . 109(1) (pp 6-7), 2022. Date of Publication: January 2022.	Intervention
234	Ocio E.M. et al. <i>Phase I/II study of weekly PM00104 (Zalypsis) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> <i>British Journal of Haematology</i> . 172(4) (pp 625-628), 2016. Date of Publication: 01 Feb 2016.	Patientenpopulation

235	Ocio E.M. et al. <i>Clinical and Sociodemographic Characteristics of Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma and Their influence on Treatment in the Real-World Setting in Spain: The CharisMMa Study</i> . <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 22(4) (pp e241-e249), 2022. Date of Publication: April 2022.	Patientenpopulation
236	Offidani M. et al. <i>Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: A phase II study</i> . <i>Blood Cancer Journal</i> . 3(11) (no pagination), 2013. Article Number: e162. Date of Publication: 2013.	Patientenpopulation
237	Ogawa Y. et al. <i>A phase I study of vorinostat combined with bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma</i> . <i>International Journal of Hematology</i> . 103(1) (pp 25-33), 2016. Date of Publication: 01 Jan 2016.	Patientenpopulation
238	Orlowski RZ et al. <i>Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma</i> . <i>Cancer</i> . Vol.122(13):2050-2056p, 2016. United States John Wiley and Sons Inc. (P.O.Box 18667, Newark NJ 07191-8667, United States)	Patientenpopulation
239	Orlowski R.Z. et al. <i>Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups</i> . <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 19(8) (pp 522-530.e1), 2019. Date of Publication: August 2019.	Patientenpopulation
240	Osterweil N. <i>ASPIRE: Carfilzomib-Len-Dex 'a new standard of care' for relapsed multiple myeloma</i> . <i>Oncology Report</i> . 11(1) (pp 28-29), 2015. Date of Publication: 01 Jan 2015.	Patientenpopulation
241	Ozaki S. et al. <i>Reduced frequency treatment with bortezomib plus dexamethasone for elderly patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a phase 2 study of the Japanese Myeloma Study Group (JMSG-0902)</i> . <i>Annals of Hematology</i> . 95(6) (pp 921-929), 2016. Date of Publication: 01 May 2016.	Patientenpopulation
242	Palumbo A. et al. <i>Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma</i> . <i>Hematology Journal</i> . 5(4) (pp 318-324), 2004. Date of Publication: 2004.	Patientenpopulation
243	Palumbo A. et al. <i>Melphalan, prednisone, thalidomide and defibrotide in relapsed/refractory multiple myeloma: Results of a multicenter phase I/II trial</i> . <i>Haematologica</i> . 95(7) (pp 1144-1149), 2010. Date of Publication: July 2010.	Patientenpopulation
244	Papadopoulos K.P. et al. <i>Phase I study of 30-minute infusion of carfilzomib as single agent or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 33(7) (pp 732-739), 2015. Date of Publication: 01 Mar 2015.	Patientenpopulation
245	Park H. et al. <i>Cyclophosphamide addition to pomalidomide/dexamethasone is not necessarily associated with universal benefits in RRMM</i> . <i>PLoS ONE</i> . 17(1 January) (no pagination), 2022. Article Number: e0260113. Date of Publication: January 2022.	Patientenpopulation
246	Petrucci M.T. et al. <i>A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma</i> . <i>British Journal of Haematology</i> . 160(5) (pp 649-659), 2013. Date of Publication: March 2013.	Patientenpopulation
247	Pineda-Roman M. et al. <i>VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma</i> . <i>Leukemia</i> . 22(7) (pp 1419-1427), 2008. Date of Publication: July 2008.	Patientenpopulation

248	Plesner T. et al. <i>Enduring efficacy and tolerability of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (GEN503): final results of an open-label, phase 1/2 study</i> . British Journal of Haematology. 186(3) (pp e35-e39), 2019. Date of Publication: August 2019.	Patientenpopulation
249	Pönisch W. et al. <i>Combined bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma</i> . Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 139(3) (pp 499-508), 2013. Date of Publication: March 2013.	Patientenpopulation
250	Pönisch W. et al. <i>Bendamustine and prednisone in combination with bortezomib (BPV) in the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma and light chain-induced renal failure</i> . Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 139(11) (pp 1937-1946), 2013. Date of Publication: November 2013.	Patientenpopulation
251	Popat R. et al. <i>Bortezomib, low-dose intravenous melphalan, and dexamethasone for patients with relapsed multiple myeloma</i> . British Journal of Haematology. 144(6) (pp 887-894), 2009. Date of Publication: March 2009.	Patientenpopulation
252	Popat R. et al. <i>A phase 2 study of SRT501 (resveratrol) with bortezomib for patients with relapsed and or refractory multiple myeloma</i> . British Journal of Haematology. 160(5) (pp 714-717), 2013. Date of Publication: March 2013.	Patientenpopulation
253	Qiu L. et al. <i>Selinexor plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor (MARCH): a phase II, single-arm study</i> . BMC Medicine. 20(1) (no pagination), 2022. Article Number: 108. Date of Publication: December 2022.	Intervention
254	Quach H. et al. <i>Safety and efficacy results from an international Expanded Access Programme to bortezomib for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: A subset analysis of the Australian and New Zealand data of 111 patients</i> . Internal Medicine Journal. 39(5) (pp 290-295), 2009. Date of Publication: May 2009.	Patientenpopulation
255	Quach H. et al. <i>Upfront lower dose lenalidomide is less toxic and does not compromise efficacy for vulnerable patients with relapsed refractory multiple myeloma: final analysis of the phase II RevLite study</i> . British Journal of Haematology. 177(3) (pp 441-448), 2017. Date of Publication: May 2017.	Patientenpopulation
256	Quach H. et al. <i>Pharmacokinetics and safety of carfilzomib in patients with relapsed multiple myeloma and end-stage renal disease (ESRD): an open-label, single-arm, phase I study</i> . Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 79(6) (pp 1067-1076), 2017. Date of Publication: 01 Jun 2017.	Patientenpopulation
257	Quach H et al. <i>CARFILZOMIB, DEXAMETHASONE, AND DARATUMUMAB VERSUS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: SUBGROUP ANALYSIS OF THE PHASE 3 CANDOR STUDY BY NUMBER OF PRIOR LINES OF THERAPY AND PRIOR THERAPIES</i> Hematology, transfusion and cell therapy. Vol.42, pp.253-254,2020-11-03 to 2020-11-08. HEMO PLAY 2020. Virtual, Online.Netherlands Elsevier Editora Ltda	Publikationstyp
258	Quach H. et al. <i>Carfilzomib, dexamethasone and daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma: results of the phase III study CANDOR by prior lines of therapy</i> . British Journal of Haematology. 194(4) (pp 784-788), 2021. Date of Publication: August 2021.	Patientenpopulation

259	Rachedi F. et al. <i>Exposure-response analyses for selection/confirmation of optimal isatuximab dosing regimen in combination with pomalidomide/dexamethasone treatment in patients with multiple myeloma</i> . CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology. 11(6) (pp 766-777), 2022. Date of Publication: June 2022.	Patientenpopulation
260	Raje NS et al. <i>Phase 1 study of tabalumab, a human anti-B-cell activating factor antibody, and bortezomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma</i> . Clinical cancer research. Vol.22(23):5688-5695p, 2016. United States American Association for Cancer Research Inc.	Patientenpopulation
261	Raje NS et al. <i>Phase 2 study of tabalumab, a human anti-B-cell activating factor antibody, with bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma</i> . British journal of haematology. Vol.176(5):783-795p, 2017. United Kingdom Blackwell Publishing Ltd.	Patientenpopulation
262	Rao P et al. <i>Modulation of NK, T, & B cell sub-populations by Pomalidomide predicts favorable progression-free survival (PFS): results from a large randomized clinical trial in relapsed/refractory myeloma</i> . Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. Vol.19(10):e167-p, 2019-09-12 to 2019-09-15. 17th International Myeloma Workshop. Boston. United States.Netherlands Elsevier Inc.	Publikationstyp
263	Reinoso-Segura M. et al. <i>Phase II Trial of Allogeneic Transplantation Plus Novel Drugs in Multiple Myeloma: Effect of Intensifying Reduced-Intensity Conditioning with Bortezomib and Adding Maintenance Treatment</i> . Transplantation and Cellular Therapy. 28(5) (pp 258.e1-258.e8), 2022. Date of Publication: May 2022.	Patientenpopulation
264	Richardson PG et al. <i>Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma</i> . British journal of haematology. Vol.137(5):429-435p, 2007.	Patientenpopulation
265	Richardson P. et al. <i>Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma</i> . Blood. 114(4) (pp 772-778), 2009. Date of Publication: 2009.	Patientenpopulation
266	Richardson Paul G et al. <i>A phase 1/2 multi-center, randomized, open label dose escalation study to determine the maximum tolerated dose, safety, and efficacy of pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib</i> . Blood. Vol.116(21):2010.	Patientenpopulation
267	Richardson PG et al. <i>Randomized, open label phase 1/2 study of pomalidomide (POM) alone or in combination with low-dose dexamethasone (LoDex) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior treatment that includes lenalidomide (LEN) and bortezomib (BORT): phase 2 results</i> . Blood. Vol.118(21):2011.	Patientenpopulation
268	Richardson PG et al. <i>Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study The Lancet</i> . Haematology. Vol.2(12):e516-27p, 2015. United Kingdom Elsevier Ltd	Patientenpopulation
269	Richardson P.G. et al. <i>Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial</i> . The Lancet Oncology. 20(6) (pp 781-794), 2019. Date of Publication: June 2019.	Patientenpopulation
270	Richardson P.G. et al. <i>Melflufen plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (O-12-M1): a multicentre, international,</i>	Endpunkte

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

	<i>open-label, phase 1-2 study</i> . The Lancet Haematology. 7(5) (pp e395-e407), 2020. Date of Publication: May 2020.	
271	Richardson P.G. et al. <i>Melflufen and dexamethasone in heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma</i> . Journal of Clinical Oncology. 39(7) (pp 757-767), 2021. Date of Publication: 01 Mar 2021.	Intervention
272	Richardson PG et al. <i>Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study</i> . The lancet. Oncology. Vol.23(3):416-427p, 2022. United Kingdom NLM (Medline)	Patientenpopulation
273	Richardson P.G. et al. <i>Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISMM by clinical characteristics</i> . European Journal of Haematology. 108(1) (pp 73-83), 2022. Date of Publication: January 2022.	Patientenpopulation
274	Rodriguez-Otero P et al. <i>Selinexor in combination with daratumumab-bortezomib and dexamethasone for the treatment of relapse or refractory multiple myeloma: initial results of the phase 2, open-label, multicenter GEM-SELIBORDARA study</i> . Blood. Vol.138(SUPPL 1):1677-p, 2021. Netherlands American Society of Hematology	Publikationstyp
275	Rodriguez-Otero P. et al. <i>Pomalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Analysis of the Pethema-GEM Experience</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 21(6) (pp 413-420), 2021. Date of Publication: June 2021.	Patientenpopulation
276	Romano A et al. <i>Lenalidomide and Pomalidomide Improve Function and Induce FcγRI/CD64 in Multiple Myeloma Neutrophils</i> . Biomedicines. 9(10), 2021 Oct 13.	Patientenpopulation
277	Ronchetti A.-M. et al. <i>Dexamethasone, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide and etoposide (DPACE) is an effective salvage regimen for multiple myeloma refractory to novel agents</i> . Leukemia and Lymphoma. 54(5) (pp 1117-1119), 2013. Date of Publication: May 2013.	Patientenpopulation
278	Roussou M. et al. <i>Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens</i> . Leukemia and Lymphoma. 49(5) (pp 890-895), 2008. Date of Publication: May 2008.	Patientenpopulation
279	Rupa-Matysek J. et al. <i>Inhibitory effects of bortezomib on platelet aggregation in patients with multiple myeloma</i> . Thrombosis Research. 134(2) (pp 404-411), 2014. Date of Publication: 2014.	Patientenpopulation
280	Salomon-Perzynski A. et al. <i>Efficacy of daratumumab monotherapy in real-world heavily pretreated patients with relapsed or refractory multiple myeloma</i> . Advances in Medical Sciences. 64(2) (pp 349-355), 2019. Date of Publication: September 2019.	Patientenpopulation
281	San Miguel J.F. et al. <i>Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma</i> . Haematologica. 100(10) (pp 1334-1339), 2015. Date of Publication: 02 Oct 2015.	Patientenpopulation
282	Scheid C et al. <i>Durable progression-free survival benefit in early responders to elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone (ELd): analysis of ELOQUENT-2 4-year data in relapsed/refractory (RR) multiple myeloma (MM) Oncology research and treatment</i> . Vol.41, pp.189-,2018-09-28 to 2018-10-02. Jahrestagung der	Patientenpopulation

	Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hamatologie und Medizinische Onkologie. Wien. Austria.Netherlands S. Karger AG	
283	Schjesvold F. <i>Evolution of diagnostic workup and treatment for multiple myeloma 2013-2019</i> . European Journal of Haematology. 105(4) (pp 434-448), 2020. Date of Publication: 01 Oct 2020.	Patientenpopulation
284	Schjesvold F et al. <i>OAB-050: OCEAN (OP-103): a Phase 3, randomized, global, head-to-head comparison study of Melflufen and Dexamethasone (Dex) versus Pomalidomide (Pom) and Dex in Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM)</i> . Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. Vol.21, pp.S32-,2021-09-08 to 2021-09-11. 18th International Myeloma Workshop. Vienna. Austria.Netherlands Elsevier Inc.	Patientenpopulation
285	Schjesvold F. et al. <i>Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in frail patients with relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM subgroup analysis</i> . American Journal of Hematology. 96(11) (pp E423-E427), 2021. Date of Publication: 01 Nov 2021.	Patientenpopulation
286	Schjesvold F. et al. <i>Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM subgroup analysis</i> . Haematologica. 106(4) (pp 1182-1187), 2021. Date of Publication: April 2021.	Patientenpopulation
287	Schjesvold F.H. et al. <i>Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study</i> . The Lancet Haematology. 9(2) (pp e98-e110), 2022. Date of Publication: February 2022.	Patientenpopulation
288	Scott A. et al. <i>Real-world' Australian experience of pomalidomide for relapsed and refractory myeloma</i> . Leukemia and Lymphoma. 59(6) (pp 1514-1516), 2018. Date of Publication: 03 Jun 2018.	Patientenpopulation
289	Shah J. et al. <i>Oprozomib, pomalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 19(9) (pp 570-578.e1), 2019. Date of Publication: September 2019.	Patientenpopulation
290	Shaulov A. et al. <i>Progressive refractory light chain amyloidosis and multiple myeloma patients are responsive to the addition of clarithromycin to IMiD based therapy</i> . American Journal of Hematology. 92(2) (pp 131-135), 2017. Date of Publication: 01 Feb 2017.	Patientenpopulation
291	Sheng Z. et al. <i>Pooled analysis of the reports of pomalidomide after failure of lenalidomide and (or) bortezomib for multiple myeloma</i> . Hematological Oncology. 34(2) (pp 102-107), 2016. Date of Publication: 01 Jun 2016.	Patientenpopulation
292	Sidiqi MH et al. <i>Plasma cell proliferative index post-transplant is a powerful predictor of prognosis in myeloma patients failing to achieve a complete response</i> . Bone Marrow Transplantation. 54(3):442-447, 2019 03.	Patientenpopulation
293	Siegel D.S. et al. <i>A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma</i> . Blood. 120(14) (pp 2817-2825), 2012. Date of Publication: 04 Oct 2012.	Patientenpopulation
294	Siegel D.S. et al. <i>VANTAGE 095: An International, Multicenter, Open-Label Study of Vorinostat (MK-0683) in Combination with Bortezomib in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 16(6) (pp 329-334.e1), 2016. Date of Publication: 01 Jun 2016.	Patientenpopulation
295	Smyth E. et al. <i>Dialysis independence following single-agent daratumumab in refractory myeloma with renal failure</i> . Irish Journal	Patientenpopulation

	of Medical Science. 188(3) (pp 1079-1080), 2019. Date of Publication: 01 Aug 2019.	
296	Soekojo CY et al. <i>Pomalidomide and dexamethasone combination with additional cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma (AMN001) - a trial by the Asian Myeloma Network</i> . Blood cancer journal. Vol.9(10):2019. United Kingdom Nature Publishing Group	Endpunkte
297	Sokol J. et al. <i>Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone combination in "real-world" clinical practice in patients with relapsed/refractory multiple myeloma</i> . Annals of Hematology. 101(1) (pp 81-89), 2022. Date of Publication: January 2022.	Patientenpopulation
298	Spicka I et al. <i>Randomized phase III study (ADMYRE) of plitidepsin in combination with dexamethasone vs. dexamethasone alone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma</i> . Annals of hematology. Vol.98(9):2139-2150p, 2019. Germany Springer Verlag	Patientenpopulation
299	Spina F. et al. <i>Lenalidomide can induce long-term responses in patients with multiple myeloma relapsing after multiple chemotherapy lines, in particular after allogeneic transplant</i> . Leukemia and Lymphoma. 52(7) (pp 1262-1270), 2011. Date of Publication: July 2011.	Patientenpopulation
300	Stork M. et al. <i>Retreatment with lenalidomide is an effective option in heavily pretreated refractory multiple myeloma patients</i> . Neoplasma. 65(4) (pp 585-591), 2018. Date of Publication: 2018.	Patientenpopulation
301	Suzuki K. et al. <i>Phase 1 study of ixazomib alone or combined with lenalidomide-dexamethasone in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma</i> . International Journal of Hematology. 105(4) (pp 445-452), 2017. Date of Publication: 01 Apr 2017.	Patientenpopulation
302	Suzuki K et al. <i>Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in East Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analyses of the phase 3 POLLUX study</i> . Blood cancer journal. Vol.8(4) (no pagination):2018. United Kingdom Nature Publishing Group (Houndmills, Basingstoke, Hampshire RG21 6XS, United Kingdom)	Patientenpopulation
303	Suzuki K et al. <i>Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab in Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: post hoc subgroup analysis of the phase 3 CANDOR trial</i> . International journal of hematology. Vol.114(6):653-663p, 2021.	Patientenpopulation
304	Suzuki K. et al. <i>Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab in Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: post hoc subgroup analysis of the phase 3 CANDOR trial</i> . International Journal of Hematology. 114(6) (pp 653-663), 2021. Date of Publication: December 2021.	Patientenpopulation
305	Szudy-Szczyrek A. et al. <i>Efficacy of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone in high-molecular-risk relapsed/refractory multiple myeloma - case series and literature review</i> . Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 29(1) (pp 103-109), 2022. Date of Publication: 2022.	Patientenpopulation
306	Takezako N. et al. <i>Once-weekly vs. twice-weekly carfilzomib dosing in a subgroup of Japanese relapsed and refractory multiple myeloma patients from a randomized phase 3 trial (A.R.R.O.W.) and comparison with ENDEAVOR</i> . International Journal of Hematology. 113(2) (pp 219-230), 2021. Date of Publication: February 2021.	Patientenpopulation
307	Teng Z. et al. <i>Model-Based Meta-Analysis for Multiple Myeloma: A Quantitative Drug-Independent Framework for Efficient Decisions in Oncology Drug Development</i> . Clinical and Translational Science. 11(2) (pp 218-225), 2018. Date of Publication: March 2018.	Patientenpopulation

308	Terpos E. et al. <i>Bortezomib-based therapy for relapsed/refractory multiple myeloma in real-world medical practice</i> . European Journal of Haematology. 101(4) (pp 556-565), 2018. Date of Publication: October 2018.	Patientenpopulation
309	Terpos E. et al. <i>Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: Results of the real-world "powerful" study</i> . Journal of Clinical Medicine. 10(7) (no pagination), 2021. Article Number: 1509. Date of Publication: 01 Apr 2021.	Patientenpopulation
310	Terpos E. et al. <i>Daratumumab may attenuate cardiac dysfunction related to carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: A prospective study</i> . Cancers. 13(20) (no pagination), 2021. Article Number: 5057. Date of Publication: October-2 2021.	Patientenpopulation
311	Terpos E et al. <i>Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and dexamethasone ± subcutaneous daratumumab: patient-reported outcomes from the APOLLO trial</i> American journal of hematology. 2022. United States NLM (Medline)	Patientenpopulation
312	Terpos E et al. <i>Real-World Use and Effectiveness of Carfilzomib Plus Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Europe</i> . Cancers. 14(21), 2022 Oct 28.	Patientenpopulation
313	Thompson P.A. et al. <i>Bortezomib added to high-dose melphalan as pre-transplant conditioning is safe in patients with heavily pre-treated multiple myeloma</i> . Bone Marrow Transplantation. 46(5) (pp 764-765), 2011. Date of Publication: May 2011.	Patientenpopulation
314	Tosi P et al. <i>Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma (mm) and renal failure</i> Hematology journal. Vol.3(Suppl 1):426p, 2002.	Publikationstyp
315	Tremblay G. et al. <i>Quality of life analyses in patients with multiple myeloma: results from the Selinexor (KPT-330) Treatment of Refractory Myeloma (STORM) phase 2b study</i> . BMC Cancer. 21(1) (no pagination), 2021. Article Number: 993. Date of Publication: December 2021.	Patientenpopulation
316	Turgutkaya A. et al. <i>Experience of Daratumumab in Six Patients With Multiple Myeloma and Kidney Failure</i> . Plasmatology. 15 (no pagination), 2021. Date of Publication: 2021.	Patientenpopulation
317	Usmani S.Z. et al. <i>Phase II study of pomalidomide in high-risk relapsed and refractory multiple myeloma</i> . Leukemia. 28(12) (pp 2413-2415), 2014. Date of Publication: 11 Dec 2014.	Patientenpopulation
318	Usmani SZ et al. <i>Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study</i> The lancet. Oncology. Vol.23(1):65-76p, 2022. United Kingdom Elsevier Ltd	Patientenpopulation
319	Van De Donk N.W.C.J. et al. <i>Lenalidomide (Revlimid) combined with continuous oral cyclophosphamide (endoxan) and prednisone (REP) is effective in lenalidomide/dexamethasone- refractory myeloma</i> . British Journal of Haematology. 148(2) (pp 335-337), 2010. Date of Publication: January 2010.	Patientenpopulation
320	Varga G. et al. <i>Real World Efficacy and Safety Results of Ixazomib Lenalidomide and Dexamethasone Combination in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Data Collected from the Hungarian Ixazomib Named Patient Program</i> . Pathology and Oncology Research. 25(4) (pp 1615-1620), 2019. Date of Publication: 01 Oct 2019.	Patientenpopulation
321	Varga G. et al. <i>Beneficial Effect of Lenalidomide-Dexamethason Treatment in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients: Results</i>	Patientenpopulation

	<i>of Real-Life Data From 11 Hungarian Centers. Pathology and Oncology Research. 27 (no pagination), 2021. Article Number: 613264. Date of Publication: 22 Apr 2021.</i>	
322	Vela-Ojeda J et al. <i>Prescription Patterns of Daratumumab in Patients with Multiple Myeloma in Underprivileged Circumstances: A Multicenter Experience in Mexico. Archives of Medical Research. 52(6):627-634, 2021 08.</i>	Patientenpopulation
323	Vogl D.T. et al. <i>Ricolinostat, the first selective histone deacetylase 6 inhibitor, in combination with bortezomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. Clinical Cancer Research. 23(13) (pp 3307-3315), 2017. Date of Publication: 01 Jul 2017.</i>	Patientenpopulation
324	Vogl D.T. et al. <i>Selective inhibition of nuclear export with oral selinexor for treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology. 36(9) (pp 859-866), 2018. Date of Publication: 2018.</i>	Intervention
325	Vozella F. et al. <i>Daratumumab in multiple myeloma: experience of the multiple myeloma GIMEMA Lazio group. Annals of Hematology. 100(4) (pp 1059-1063), 2021. Date of Publication: April 2021.</i>	Patientenpopulation
326	Waldschmidt J.M. et al. <i>Cell-free DNA for the detection of emerging treatment failure in relapsed/ refractory multiple myeloma. Leukemia. 36(4) (pp 1078-1087), 2022. Date of Publication: April 2022.</i>	Patientenpopulation
327	Wang X. et al. <i>Arsenic Trioxide Combined with VCMP or VAD Chemotherapy in Patients with Refractory or Relapsed Multiple Myeloma in a Single Institution of China. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 30(4) (pp 259-264), 2014. Date of Publication: 20 Nov 2014.</i>	Patientenpopulation
328	Wang J. et al. <i>Early versus late response to daratumumab-based triplet therapies in patients with multiple myeloma: a pooled analysis of trials POLLUX, CASTOR and MAIA. Leukemia and Lymphoma. 63(7) (pp 1669-1677), 2022. Date of Publication: 2022.</i>	Patientenpopulation
329	Weber DM et al. <i>Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. New England journal of medicine. Vol.357(21):2133-2142p, 2007.</i>	Patientenpopulation
330	Weisel K et al. <i>Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. Vol.15(9):519-530p, 2015. United States Elsevier Inc.</i>	Patientenpopulation
331	Weisel K et al. <i>Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone (ELd) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): ELOQUENT-2 post-hoc analysis of progression-free survival (PFS), tumor regrowth by time from diagnosis and prior lines of therapy, and median duration of response (DOR). Oncology research and treatment. Vol.39, pp.223-,2016-10-14 to 2016-10-18. Jahrestagung der Deutschen, Osterreichischen und Schweizerischen Gesellschaften fur Hamatologie und Medizinische Onkologie 2016. Leipzig. Germany.Netherlands S. Karger AG</i>	Publikationstyp
332	Weisel KC et al. <i>Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. Haematologica. Vol.101(7):872-878p, 2016. Italy Ferrata Storti Foundation</i>	Patientenpopulation
333	Weisel K et al. <i>Phase 3 ELOQUENT-2 study: extended 4-year follow-up of Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone vs lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Oncology research and treatment. Vol.40, pp.35-,2017-09-29 to 2017-</i>	Publikationstyp

	10-03. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hamatologie und Medizinische Onkologie 2017. Stuttgart. Germany.Netherlands S. Karger AG	
334	Weisel K et al. <i>Phase 3 ELOQUENT-2 study extended 5-y follow-up comparing elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone (ELd) with Ld to treat relapsed/refractory multiple myeloma</i> . <i>Oncology research and treatment</i> . Vol.41, pp.230-,2018-09-28 to 2018-10-02. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hamatologie und Medizinische Onkologie. Wien. Austria.Netherlands S. Karger AG	Publikationstyp
335	Weisel K et al. <i>Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma</i> . <i>Leukemia & lymphoma</i> . Vol.61(8):1850-1859p, 2020. United Kingdom Taylor and Francis Ltd	Patientenpopulation
336	Wester R. et al. <i>Pomalidomide in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Prospective Study Within the Nationwide Netherlands Cancer Registry</i> . <i>HemaSphere</i> . 6(2) (pp E683), 2022. Date of Publication: 27 Feb 2022.	Patientenpopulation
337	White D et al. <i>Results from AMBER, a randomized phase 2 study of bevacizumab and bortezomib versus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma</i> . <i>Cancer</i> . Vol.119(2):339-347p, 2013.	Patientenpopulation
338	Wilke T. et al. <i>Treatment of relapsed refractory multiple myeloma: Which new PI-based combination treatments do patients prefer?</i> <i>Patient Preference and Adherence</i> . 12 (pp 2387-2396), 2018. Date of Publication: 2018.	Patientenpopulation
339	Xu W. et al. <i>Pooled analysis of the reports of carfilzomib/ixazomib combinations for relapsed/refractory multiple myeloma</i> . <i>Annals of Hematology</i> . 97(2) (pp 299-307), 2018. Date of Publication: 01 Feb 2018.	Patientenpopulation
340	Yakoub-Agha I et al. <i>Low-dose vs. high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myélome</i> <i>European journal of haematology</i> . Vol.88(3):249-259p, 2012.	Patientenpopulation
341	Yan X. et al. <i>Influence of Disease and Patient Characteristics on Daratumumab Exposure and Clinical Outcomes in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . <i>Clinical Pharmacokinetics</i> . 57(4) (pp 529-538), 2018. Date of Publication: 01 Apr 2018.	Patientenpopulation
342	Yashar D. et al. <i>A phase 2 trial of the efficacy and safety of elotuzumab in combination with pomalidomide, carfilzomib and dexamethasone for high-risk relapsed/refractory multiple myeloma</i> . <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 63(4) (pp 975-983), 2022. Date of Publication: 2022.	Endpunkte
343	Yee AJ et al. <i>Ricolinostat plus lenalidomide, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: a multicentre phase 1b trial</i> . <i>Lancet oncology</i> . Vol.17(11):1569-1578p, 2016. United Kingdom Lancet Publishing Group	Patientenpopulation
344	Zaleta A.K. et al. <i>Symptom burden, perceived control, and quality of life among patients living with multiple myeloma</i> . <i>JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> . 18(8) (pp 1087-1095), 2020. Date of Publication: August 2020.	Patientenpopulation
345	Zanwar S. et al. <i>Outcomes of triple class (proteasome inhibitor, IMiDs and monoclonal antibody) refractory patients with multiple myeloma</i> . <i>Leukemia</i> . 36(3) (pp 873-876), 2022. Date of Publication: March 2022.	Intervention
346	Zemanova M. et al. <i>Low-dose thalidomide regimens in therapy of relapsed or refractory multiple myeloma</i> . <i>Neoplasma</i> . 55(4) (pp 345-349), 2008. Date of Publication: 2008.	Patientenpopulation

347	Zhao Y.-Z. et al. <i>Efficacy of 27 patients with multiple myeloma</i> . Journal of Leukemia and Lymphoma. 19(12) (pp 739-741), 2010. Date of Publication: December 2010.	Publikationssprache
348	Zhou F. et al. <i>Continuous low-dose cyclophosphamide and prednisone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with severe heart failure</i> . Leukemia and Lymphoma. 55(10) (pp 2271-2276), 2014. Date of Publication: 01 Oct 2014.	Patientenpopulation
349	Zhou D.-B. et al. <i>Lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed or refractory multiple myeloma and renal impairment</i> . International Journal of Hematology. 101(6) (pp 569-577), 2015. Date of Publication: 10 Mar 2015.	Patientenpopulation

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 4-174: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	15	15	-
EU-CTR	6	6	-
WHO ICTRP	14	14	-
Summe	35	35	-

Tabelle 4-175: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT05347485	Janssen Scientific Affairs, LLC. December 2, 2022. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-68284528 Out-of-Specification (OOS) for Commercial Release in Participants With Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05347485	Intervention
2	NCT05346835	Janssen Scientific Affairs, LLC. October 5, 2022. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Program (EAP) for Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-Cel) Out-of-Specification (OOS) in Participants With Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05346835	Intervention
3	NCT05257083	European Myeloma Network, Janssen Research Development, LLC. September 27, 2022.	Population

		ClinicalTrials.gov : A Study of 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 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05257083	
4	NCT05201781	Janssen Research Development, LLC. December 2, 2022 ClinicalTrials.gov: A Long-term Study for Participants Previously Treated With Ciltacabtagene Autoleucl https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05201781	Population
5	NCT04923893	Janssen Research Development, LLC. December 2, 2022 ClinicalTrials.gov: A Study of Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) Followed by Cilta-cel, a CAR-T Therapy Directed Against BCMA Versus VRd Followed by Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Therapy in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma for Whom ASCT is Not Planned as Initial Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923893	Population
6	NCT04452994	Janssen Research Development, LLC. July 1, 2020 ClinicalTrials.gov: Individual Patient Investigational New Drug (IND) Expanded Access Program of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy for Participant With Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452994	Population
7	NCT04181827	Janssen Research Development, LLC. December 2, 2022 ClinicalTrials.gov: A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVD) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181827	Population
8	NCT04133636	Janssen Research Development, LLC. December 2, 2022 ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133636	Studientyp
9	NCT03758417	Nanjing Legend Biotech Co., Janssen Research Development, LLC. January 14, 2022 ClinicalTrials.gov: A Study of LCAR-B38M CAR-T Cells, a Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758417	
10	NCT03548207	Janssen Research Development, LLC. October 6, 2022 ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03548207	Studientyp
11	NCT03090659	Nanjing Legend Biotech Co., Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Ruijin Hospital, Jiangsu Provincial People's Hospital. Shanghai Changzheng Hospital. September 2, 2021 ClinicalTrials.gov: LCAR-B38M Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090659	Population
12	NCT05414162	University Hospital, Bonn. June 15, 2022 ClinicalTrials.gov: Multiparametric Cardiac MRI in Patients Under CAR T-cell Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05414162	Population
13	NCT03674463	Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Nanjing Legend Biotech Co. December 14, 2018 ClinicalTrials.gov: LCAR-B4822M-02 Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674463	Population
14	NCT05393804	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. July 8, 2022 ClinicalTrials.gov: A Study of Whether Ide-cel (bb2121) Can Be Made From People With Multiple Myeloma Who Have Had a Hematopoietic Cell Transplant https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05393804	Intervention
15	NCT05498545	Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Nanjing Legend Biotech Co. August 12, 2022 ClinicalTrials.gov : Universal BCMA-targeted LUCAR-B68 Cells in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05498545	Population
EU-CTR			
16	2018-000121-32	Janssen-Cilag International, N. V. 2019 EU-CTR: 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://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000121-32	Studientyp
17	2019-001413-16	Janssen-Cilag International, N. V. 2020	Population

		EU-CTR: A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16	
18	2018-004124-10	Janssen-Cilag International, N. V. 2020 EU-CTR: 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
19	2021-001242-35	Janssen-Cilag International, N. V. 2021 EU-CTR: 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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001242-35	Population
20	2021-003284-10	European Myeloma Network. 2022 EU-CTR: A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Ciltacabtagene Autoleucl versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003284-10	Population
21	2020-005521-84	Janssen-Cilag International, N. V. 2022 EU-CTR: 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	Population
WHO ICTRP			
22	JPRN-jRCT2033220220	Ei Fujikawa Janssen Pharmaceutical K.K. 23/06/2022 WHO ICTRP: Long-term Follow-up Study for Participants Previously Treated with Ciltacabtagene Autoleucl https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2033220220	Population
23	NCT05347485	Janssen Scientific Affairs, LLC. 21/04/2022 WHO ICTRP: 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/show/NCT05347485	Intervention
24	NCT05346835	Janssen Scientific Affairs, LLC. 21/03/2022	Intervention

		WHO ICTRP: Intermediate-Size Population Expanded Access Program (EAP) for Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-cel) Out-of-Specification (OOS) in Patients With Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/show/NCT05346835	
25	NCT05257083	European Myeloma Network. 16/02/2022 WHO ICTRP: 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/show/NCT05257083	Population
26	NCT05201781	Janssen Research & Development, LLC. 10/01/2022 WHO ICTRP: Long-term Follow-up Study for Participants Previously Treated With Ciltacabtagene Autoleucl https://clinicaltrials.gov/show/NCT05201781	Population
27	NCT04923893	Janssen Research & Development, LLC. 10/06/2021 WHO ICTRP: 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://clinicaltrials.gov/show/NCT04923893	Population
28	NCT04452994	Janssen Research & Development, LLC. 26/06/2020 WHO ICTRP: 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/show/NCT04452994	Population
29	NCT04181827	Janssen Research & Development, LLC Janssen Research & Development, LLC 27/11/2019 WHO ICTRP: 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 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04181827	Population
30	JPRN-JapicCTI-195037	Janssen Pharmaceutical K.K. 14/11/2019 WHO ICTRP: A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, A Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T)	Studientyp

		Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-195037	
31	EUCTR2019-001413-16-GB	Janssen-Cilag International NV Janssen-Cilag International NV. 11/11/2019 WHO ICTRP: 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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16	Population
32	NCT04133636	Janssen Research & Development, LLC 18/10/2019 WHO ICTRP: 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/show/NCT04133636	Population
33	NCT03758417	Nanjing Legend Biotech Co. Janssen Research & Development, LLC. 27/11/2018 WHO ICTRP: 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/show/NCT03758417	Population
34	NCT03548207	Janssen Research & Development, LLC. 25/05/2018 WHO ICTRP: 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/show/NCT03548207	Studientyp
35	NCT03090659	Nanjing Legend Biotech Co. 07/03/2017 WHO ICTRP: A Clinical Study of Legend Biotech BCMA-chimeric Antigen Receptor Technology in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma Patients https://clinicaltrials.gov/show/NCT03090659	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>ClinicalTrials.gov: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

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 UntersuchungenSuche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen Vergleich

Tabelle 4-176: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-145)
ClinicalTrials.gov	15	12	3
EU-CTR	6	4	2
WHO ICTRP	14	10	4
Summe	35	26	9

Tabelle 4-177: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT05347485	Janssen Scientific Affairs, LLC. December 2, 2022. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-68284528 Out-of-Specification (OOS) for Commercial Release in Participants With Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05347485	Intervention
2	NCT05346835	Janssen Scientific Affairs, LLC. October 5, 2022. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Program (EAP) for Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-Cel) Out-of-Specification (OOS) in Participants With Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05346835	Intervention

3	NCT05257083	European Myeloma Network, Janssen Research Development, LLC. September 27, 2022. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Ciltacabtagene Autoleuvel Versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05257083	Population
4	NCT05201781	Janssen Research Development, LLC. December 2, 2022 ClinicalTrials.gov: A Long-term Study for Participants Previously Treated With Ciltacabtagene Autoleuvel https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05201781	Population
5	NCT04923893	Janssen Research Development, LLC. December 2, 2022 ClinicalTrials.gov: A Study of Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) Followed by Cilta-cel, a CAR-T Therapy Directed Against BCMA Versus VRd Followed by Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Therapy in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma for Whom ASCT is Not Planned as Initial Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923893	Population
6	NCT04452994	Janssen Research Development, LLC. July 1, 2020 ClinicalTrials.gov: Individual Patient Investigational New Drug (IND) Expanded Access Program of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy for Participant With Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452994	Population
7	NCT04181827	Janssen Research Development, LLC. December 2, 2022 ClinicalTrials.gov: A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181827	Population
8	NCT03090659	Nanjing Legend Biotech Co., Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Ruijin Hospital, Jiangsu Provincial People's Hospital. Shanghai Changzheng Hospital. September 2, 2021 ClinicalTrials.gov: LCAR-B38M Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090659	Population
9	NCT05414162	University Hospital, Bonn. June 15, 2022 ClinicalTrials.gov: Multiparametric Cardiac MRI in Patients	Population

		Under CAR T-cell Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05414162	
10	NCT03674463	Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Nanjing Legend Biotech Co. December 14, 2018 ClinicalTrials.gov: LCAR-B4822M-02 Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674463	Population
11	NCT05393804	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. July 8, 2022 ClinicalTrials.gov: A Study of Whether Ide-cel (bb2121) Can Be Made From People With Multiple Myeloma Who Have Had a Hematopoietic Cell Transplant https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05393804	Intervention
12	NCT05498545	Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Nanjing Legend Biotech Co. August 12, 2022 ClinicalTrials.gov: Universal BCMA-targeted LUCAR-B68 Cells in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05498545	Population
<i>EU-CTR</i>			
13	2019-001413-16	Janssen-Cilag International, N. V. 2020 EU-CTR: A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) or Daratumumab https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16	Population
14	2021-001242-35	Janssen-Cilag International, N. V. 2021 EU-CTR: 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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001242-35	Population
15	2021-003284-10	European Myeloma Network. 2022 EU-CTR: A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Ciltacabtagene Autoleucl versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003284-10	Population
16	2020-005521-84	Janssen-Cilag International, N. V. 2022 EU-CTR: Long-term Follow-up Study for Participants Previously Treated with Ciltacabtagene Autoleucl	Population

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005521-84	
<i>WHO ICTRP</i>			
17	JPRN-jRCT2033220220	Ei Fujikawa Janssen Pharmaceutical K.K. 23/06/2022 WHO ICTRP: Long-term Follow-up Study for Participants Previously Treated with Ciltacabtagene Autoleucl https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2033220220	Population
18	NCT05347485	Janssen Scientific Affairs, LLC. 21/04/2022 WHO ICTRP: 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/show/NCT05347485	Intervention
19	NCT05346835	Janssen Scientific Affairs, LLC. 21/03/2022 WHO ICTRP: Intermediate-Size Population Expanded Access Program (EAP) for Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-cel) Out-of-Specification (OOS) in Patients With Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/show/NCT05346835	Intervention
20	NCT05257083	European Myeloma Network. 16/02/2022 WHO ICTRP: 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/show/NCT05257083	Population
21	NCT05201781	Janssen Research & Development, LLC. 10/01/2022 WHO ICTRP: Long-term Follow-up Study for Participants Previously Treated With Ciltacabtagene Autoleucl https://clinicaltrials.gov/show/NCT05201781	Population
22	NCT04923893	Janssen Research & Development, LLC. 10/06/2021 WHO ICTRP: 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://clinicaltrials.gov/show/NCT04923893	Population
23	NCT04452994	Janssen Research & Development, LLC. 26/06/2020	Population

		WHO ICTRP: 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/show/NCT04452994	
24	NCT04181827	Janssen Research & Development, LLC Janssen Research & Development, LLC 27/11/2019 WHO ICTRP: 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 https://clinicaltrials.gov/show/NCT04181827	Population
25	EUCTR2019-001413-16-GB	Janssen-Cilag International NV Janssen-Cilag International NV. 11/11/2019 WHO ICTRP: 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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16	Population
26	NCT03090659	Nanjing Legend Biotech Co. 07/03/2017 WHO ICTRP: A Clinical Study of Legend Biotech BCMA-chimeric Antigen Receptor Technology in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma Patients https://clinicaltrials.gov/show/NCT03090659	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:</p> <p><i>ClinicalTrials.gov: Last Update Posted</i></p> <p><i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i></p> <p><i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

Suche nach weiteren Untersuchungen mit einer patientenindividuellen Therapie für einen Vergleich

Tabelle 4-178: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche mit einer Vergleichstherapie

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-146)
ClinicalTrials.gov	2.057	2.056	1
EU-CTR	218	218	-
WHO ICTRP	1.572	1.571	1
Summe	3.847	3.845	2

Tabelle 4-179: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit einer Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
1	NCT04975997 / 2020-000431-49	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04975997	Population
2	NCT05217082	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Assessing the Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) With Triple Class Exposure</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217082	Studienstatus
3	2021-001957-30	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Evaluate CC-92480, Bortezomib and Dexamethasone (480Vd) Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05519085	Studienstatus
4	NCT05297240	PETHEMA Foundation. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Retrospective Study of the Use of Belantamab Mafodotin (Blenrep(r)) in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in Spain..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05297240	Intervention
5	NCT03477643	PETHEMA Foundation. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Retrospective Viability Study of the PETHEMA-POMCIDEX Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477643	Population
6	NCT04776018	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Of TAK-981 Given With Monoclonal Antibodies (mAbs) In Adults With</i>	Studienstatus

		<i>Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776018	
7	NCT05170789	Tulane University School of Medicine. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Elotuzumab, Selinexor, and Dexamethasone for Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05170789	Studienstatus
8	NCT03651128 / 2018-001023-38	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128	Studienstatus
9	NCT04939142	Antengene Corporation. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Evaluating the Safety and Efficacy of ATG-010, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939142	Studienstatus
10	NCT04458831	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Non-interventional, Multinational, Observational Study With Isatuximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04458831	Studienstatus
11	NCT02406222	University of Leeds. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406222	Population
12	NCT03683277	Intergroupe Francophone du Myelome. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>IPD in RRMM Characterized With Genomic Abnormalities of Adverse Prognostic.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683277	Studienstatus
13	NCT04177823	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Belantamab Mafodotin to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity and Clinical Activity in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177823	Intervention
14	NCT04162210 / 2018-004252-38	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162210	Studienstatus
15	NCT04176380	Rapa Therapeutics LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>RAPA-201 T Cell Therapy for Relapsed, Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176380	Intervention
16	NCT04998747	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Subcutaneous (SC) AMG 701 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998747	Intervention

17	NCT04126200	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04126200	Studienstatus
18	NCT05160584	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Real-Life Current Standards of Care in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05160584	Studienstatus
19	NCT03650491	Fortis Therapeutics, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of FOR46 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03650491	Intervention
20	NCT05408026	Alliance Foundation Trials, LLC.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Combination POM, BTZ, Low-Dose DEX, and DARA (PVD-DARA) in Patients With RRMM</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05408026	Studienstatus
21	NCT02046070 / 2013-003113-17	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 2 Study to Evaluate the Oral Combination of Ixazomib (MLN9708) With Cyclophosphamide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046070	Population
22	NCT03140943	National University Hospital, Singapore. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib Thalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140943	Population
23	NCT03000452	Celgene. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Determine the Efficacy of the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000452	Intervention
24	NCT03473496	Zhujiang Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>CAR-T Cells Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473496	Intervention
25	NCT02576977 / 2015-002509-13	Merck Sharp & Dohme LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (rrMM) (MK-3475-183/KEYNOTE-183)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576977	Population
26	NCT04412707	Oncopeptides AB. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A PK, Safety and Tolerability Study of Peripheral and Central Infusion of Melflufen in RRMM Patients</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412707	Population
27	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib-pomalidomide-</i>	Studienstatus

		<i>dexamethasone as Second or Third-line Combination Treatment for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790474	
28	NCT05286229	AbbVie. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Assess Adverse Events and Change in Disease State of Intravenously (IV) Infused ABBV-383 of Adult Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05286229	Intervention
29	NCT02555839	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (rrMM) With Pomalidomide in Clinical Practice.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555839	Population
30	NCT03989414 / 2018-004767-31	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Determine the Recommended Dose and Regimen and to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989414	Population
31	NCT03110822	Oncotherapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I Study of Ruxolitinib, Steroids and Lenalidomide for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110822	Population
32	NCT03374085 / 2017-001236-19	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Safety, PK and Efficacy Study of CC-92480 Monotherapy and in Combination With Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374085	Studienstatus
33	NCT05552976	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Evaluate CC-92480 in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone (480Kd) Versus Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (SUCCESSOR-2).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05552976	Studienstatus
34	NCT03439293 / 2017-003977-32	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439293	Population
35	NCT04272775	Takeda. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of MLN9708 in Japanese Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272775	Population
36	NCT04392648	Takeda. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Intravenous TAK-573 as Part of Combination Therapy in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04392648	Studienstatus
37	NCT03143985	Case Comprehensive Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Vactosertib in Combination w/</i>	Population

		<i>Pomalidomide in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143985	
38	NCT04045795 / 2018-001996-19	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Multi-center, Open-label, Phase 1b Study in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045795	Population
39	NCT05405166	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>SC Versus IV Isatuximab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in RRMM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05405166	Population
40	NCT05308654 / 2021-005849-33	AbbVie. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Assess the Adverse Events and Change in Disease Activity in Adult Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Receiving Oral ABBV-453 Tablets.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05308654	Intervention
41	NCT04918511	Oncopeptides AB. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of OPD5 Followed by Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04918511	Intervention
42	NCT02692339	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety Study of Lenalidomide/Dexamethasone to Treat Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692339	Population
43	NCT04643002 / 2020-003024-16	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Isatuximab in Combination With Novel Agents in RRMM - Master Protocol.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04643002	Population
44	NCT03848845	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Evaluating Safety, Tolerability and Clinical Activity of GSK2857916 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03848845	Intervention
45	NCT04000282 / 2019-001018-40	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>First-in-human Single Agent Study of SAR442085 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000282	Intervention
46	NCT05495620	Dong-A University Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Long-term KRd in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05495620	Population
47	NCT03544281 / 2017-004689-93	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>To Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-drug Conjugate, GSK2857916 Administered in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination With Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544281	Population
48	NCT03353545	Genesis Pharma S.A.. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Retrospective and Prospective Study of POMalidomide</i>	Population

		<i>Plus LoW Dose Dexa Efficacy in RRMM Patients Under Real-Life Conditions.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03353545	
49	NCT04877275	Chunyan Sun, MD. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>ATG-010(Selinexor) in Combination With Chemotherapy in RRMM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04877275	Studienstatus
50	NCT03194867 / 2017-001431-39	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194867	Studienstatus
51	NCT03778346	The Sixth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Integrin β7, BCMA, CS1, CD38 and CD138 as the Single or Compound Targets for the Fourth Generation of CAR-T Cells.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778346	Intervention
52	NCT03601078 / 2018-000264-28	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>An Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and in Subjects With High-Risk Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601078	Studienstatus
53	NCT03221634 / 2017-001001-32	Merck Sharp & Dohme LLC. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MK-3475-668/KEYNOTE-668).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221634	Studienstatus
54	NCT04818372	Keymed Biosciences Co.Ltd. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation and Expansion Study of CM313 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04818372	Population
55	NCT03492138	Ajai Chari. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib, ONC201, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492138	Studienstatus
56	NCT02807454	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab and Daratumumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807454	Population
57	NCT04813653	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Cyclosporine in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma Refractory to Carfilzomib and High Expression of PPIA Gene in Myeloma Cells.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04813653	Studienstatus
58	NCT02164955	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Post Authorisation Registry of IMNOVID (Pomalidomide) for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164955	Population

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

59	NCT02616640	Celgene. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Determine Dose and Regimen of Durvalumab as Monotherapy or in Combination With Pomalidomide With or Without Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616640	Population
60	NCT04891744	Li Zheng. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Selinexor in Combination With Thalidomide and Dexamethasone in RRMM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04891744	Studienstatus
61	NCT03188536	Takeda. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical and Sociodemographic Characterization of Multiple Myeloma Participants With Symptomatic Relapse and/or Refractory Disease in Spain (CharisMMa Study).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188536	Population
62	NCT05308225	Sorrento Therapeutics, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Assess Anti-CD38 Antibody Drug Conjugate in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05308225	Intervention
63	NCT05427812	Ichnos Sciences SA. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1/2 Study of ISB 1442 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05427812	Intervention
64	NCT03110562	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib, Selinexor, and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110562	Population
65	NCT03777410	Travera Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Mass Accumulation Rate (MAR) as a Predictive Biomarker in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777410	Population
66	NCT04835129	Medical College of Wisconsin. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Isatuximab, Pomalidomide, Elotuzumab and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04835129	Studienstatus
67	NCT03090659	Nanjing Legend Biotech Co.. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>LCAR-B38M Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090659	Intervention
68	NCT05577000	Thomas Martin, MD. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Anti-BCMA Chimeric Antigen Receptor T Cells for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05577000	Intervention
69	NCT00664378	Gilead Sciences. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy Study of CYT997 in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00664378	Population
70	NCT03903406	Multinational Center for Quality of Life Research, Russia. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Quality of Life, Symptoms and Treatment Satisfaction in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma, Receiving Ixazomib</i>	Studienstatus

		<i>(Ninlaro(r)) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in a Real World Setting: Pilot Study.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903406	
71	NCT02461888	University of Leeds. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Randomised Trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in Combination With Ixazomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461888	Studienstatus
72	NCT04941937	Juan Du. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Selinexor in Combination With Immunomodulator (Thalidomide/Pomalidomide/Lenalidomide) in RRMM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04941937	Studienstatus
73	NCT02045017 / 2013-001903-36	Celgene. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety of Pomalidomide and Dexamethasone in RRMM Patients With Renal Insufficiency.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045017	Population
74	NCT05530421	University of Miami. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Selinexor, Venetoclax, and Dexamethasone (XVenD) in t(11;14)-Positive Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05530421	Studienstatus
75	NCT04194931	The First Affiliated Hospital of Nanchang University. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Humanized CAR-T Cells of Anti-BCAM and Anti-CD19 Against Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194931	Population
76	NCT00966693	M.D. Anderson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide, Thalidomide and Dexamethasone in Treating Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966693	Population
77	NCT03151811	Oncopeptides AB. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen)-Dex or Pomalidomide-dex for RRMM Patients Refractory to Lenalidomide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151811	Population
78	NCT05289492	iTeos Belgium SA. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Novel Regimens in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05289492	Studienstatus
79	NCT05412329	Shanghai Changzheng Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Dual Targeted CD19/BCMA FASTCART GC012F in Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05412329	Intervention
80	NCT04925193	University of Colorado, Denver. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Personalized Selinexor-based Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04925193	Population
81	NCT03674463	Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>LCAR-B4822M-02 Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674463	Intervention

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

82	NCT03859427	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859427	Studienstatus
83	NCT04626752	Hebei Senlang Biotechnology Inc., Ltd.. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>CAR-T Cells in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626752	Studienstatus
84	NCT03512353	Amgen. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone in Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma at US Community Oncology Centers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512353	Population
85	NCT03416374	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixazomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Initially Treated With an Injection of Proteasome Inhibitor-Based Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416374	Population
86	NCT05007418	Sorrento Therapeutics, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Assess Allogeneic Anti-CD38 A2 Dimeric Antigen Receptor T Cells in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007418	Intervention
87	NCT04162119	Chinese PLA General Hospital. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficiency Study of BCMA-PD1-CART Cells in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162119	Intervention
88	NCT05064358	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064358	Intervention
89	NCT03433001	Takeda. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients Treated With Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433001	Studienstatus
90	NCT00538824	Weill Medical College of Cornell University. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Study of Dexamethasone, Thalidomide and Lenalidomide for Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538824	Population
91	NCT02917941	Takeda. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Japanese Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917941	Population
92	NCT03639610	Oncopeptides AB. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A PK Study of Melphalan During Treatment With Melphalan Flufenamide (Melflufen) and Dex in RRMM Pat With</i>	Studienstatus

		<i>Impaired Renal Function.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639610	
93	NCT02718833	Massachusetts General Hospital. 2021. <i>ClinicalTrialsGOV: A Study of Elotuzumab With Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718833	Studienstatus
94	NCT03287908 / 2017-001997-41	Amgen. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: A Study to Assess AMG 701 Monotherapy, or in Combination With Pomalidomide, With or Without, Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287908	Studienstatus
95	NCT04484623	GlaxoSmithKline. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: Belantamab Mafodotin Plus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Versus Bortezomib Plus Pd in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484623	Population
96	NCT03710915	HitGen Inc. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: A Study of HG146 Capsule in Chinese Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710915	Intervention
97	NCT00569868	University of Arkansas. 2011. <i>ClinicalTrialsGOV: UARK 2005-05, Coagulation-Related Effects of Velcade Treatment in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569868	Population
98	NCT02402725	Boston Medical Center. 2017. <i>ClinicalTrialsGOV: A Open-label Study of Ultra-High Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402725	Studienstatus
99	NCT01564537 / 2011-005496-17	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: A Phase 3 Study Comparing Oral Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564537	Population
100	NCT04398485	Ionis Pharmaceuticals, Inc. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: A Study of ION251 Administered to Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398485	Intervention
101	NCT01965353	Dana-Farber Cancer Institute. 2021. <i>ClinicalTrialsGOV: A Phase I Study Of Panobinostat/Lenalidomide/Bortezomib/Dex for Relapsed And Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965353	Population
102	NCT00545519	Washington University School of Medicine. 2013. <i>ClinicalTrialsGOV: A Phase I Study Of Thymoglobulin In Patients With Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545519	Population
103	NCT02899052 /	AbbVie. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in</i>	Population

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

	2019-004340-30	<i>Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899052	
104	NCT04271644	Chongqing Precision Biotech Co., Ltd. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>BCMA-Targeted CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04271644	Intervention
105	NCT05027594 / 2020-004351-32	Nerviano Medical Sciences. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ph I Study in Adult Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05027594	Studienstatus
106	NCT03860038	I-Mab Biopharma Co. Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>TJ202 Combined With Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860038	Population
107	NCT00963820	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Evaluating the Safety and Tolerability of Weekly Dosing of Oral IXAZOMIB in Adult Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963820	Population
108	NCT04776330	Chongqing Precision Biotech Co., Ltd. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>a Clinical Research of BCMA-Targeted Prime CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776330	Intervention
109	NCT01083602	Novartis Pharmaceuticals. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy of Panobinostat in Patients With Relapsed and Bortezomib-refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01083602	Population
110	NCT04272151	Chongqing Precision Biotech Co., Ltd. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of BCMA-Targeted CAR-T Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272151	Intervention
111	NCT03489525	MedImmune LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>MEDI2228 in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03489525	Intervention
112	NCT04119336	Andrew Yee, MD. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Nivolumab, Ixazomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119336	Studienstatus
113	NCT01838512	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Prospective Research Assessment in Multiple Myeloma: An Observational Evaluation (PREAMBLE).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838512	Population
114	NCT03464916	Sorrento Therapeutics, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Anti-CD38 CAR-T in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464916	Intervention
115	NCT03856112	National Cancer Institute (NCI). 2019.	Studienstatus

		ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Non-t(11;14) Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856112	
116	NCT02579824	M.D. Anderson Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Ascending Dose and Exploratory Expansion Study of DS-3032b, an Oral MDM2 Inhibitor, in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579824	Intervention
117	NCT05117008	Medical College of Wisconsin. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Maintenance Belantamab Mafodotin (Blenrep(r)) After B-cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05117008	Intervention
118	NCT03288480	Promontory Therapeutics Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 1/2a Dose-Finding Study of PT-112 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288480	Intervention
119	NCT04696809	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Teclistamab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04696809	Intervention
120	NCT02963493	Oncopeptides AB. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493	Intervention
121	NCT04398745	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Belantamab Mafodotin Monotherapy in Multiple Myeloma Participants With Normal and Varying Degree of Impaired Renal Function.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398745	Population
122	NCT02206503	Fondazione EMN Italy Onlus. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Cyclophosphamide With Biochemical Progression During Lenalidomide-Dexamethasone Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206503	Studienstatus
123	NCT02043847	University of Illinois at Chicago. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Total Marrow Irradiation With High Dose Melphalan Prior to Autologous Transplant for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (BMT-03).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043847	Population
124	NCT04280328	Corvus Pharmaceuticals, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280328	Studienstatus
125	NCT02185820	European Myeloma Network. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD).</i>	Population

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

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185820	
126	NCT00961467	Fondazione EMN Italy Onlus. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>RMPT for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961467	Population
127	NCT00153933	Dana-Farber Cancer Institute. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib in Combination With CC-5013 in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153933	Population
128	NCT01001442	Biotest Pharmaceuticals Corporation. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Dose Determining Multi-dose Study of BT062 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001442	Intervention
129	NCT00882063	Piramal Enterprises Limited. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Study To Evaluate Safety and Efficacy of P276-00 in Subjects With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882063	Population
130	NCT05372354 / 2021-005167-51	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Evaluate Safety, Drug Levels and Effectiveness of CC-92480 (BMS-986348) in Combination With Other Treatments in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05372354	Population
131	NCT04811508	Centre Hospitalier le Mans. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Retrospective Study to Describe Carfilzomib Use on Patients With Relapsed Multiple Myeloma in France in the Context of Carfilzomib Nominative Expanded Access and Compassionate Use.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04811508	Studienstatus
132	NCT05565391	Pfizer. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Learn About the Medicine (Called Elranatamab) in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05565391	Studienstatus
133	NCT02939183	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1b Study Evaluating OPomD in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939183	Studienstatus
134	NCT05546723	Luminary Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>LMY-920 for Treatment of Relapsed or Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05546723	Intervention
135	NCT04896658	University of Maryland, Baltimore. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Belantamab Mafodotin, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04896658	Studienstatus
136	NCT02056756 / 2012-003938-17	European Myeloma Network. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib In Combination With Bendamustine And Dexamethasone In Refractory Or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02056756	Population
137	NCT05565807	Zhejiang ACEA Pharmaceutical Co. Ltd.. 2022.	Intervention

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

		ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy Study of An Anti-CD38 Antibody Drug Conjugate in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05565807	
138	NCT00675428	Biogen. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Natalizumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00675428	Population
139	NCT05113342	Cartesian Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Descartes-25 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05113342	Intervention
140	NCT03837509	Incyte Corporation. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837509	Studienstatus
141	NCT04155749	Arcellx, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Master Protocol for the Phase 1 Study of Cell Therapies in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155749	Intervention
142	NCT02852837	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Failed at Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852837	Population
143	NCT03136653 / 2016-002771-10	Molecular Partners AG. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 2 Trial of MP0250 Plus Bortezomib + Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136653	Studienstatus
144	NCT04063189	The First Hospital of Jilin University. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Trial of Clarithromycin, Lenalidomide and Dexamethasone in the Treatment of the First Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04063189	Population
145	NCT04762745	Sun Yat-sen University. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>The Efficacy and Safety of Pomalidomide and Bendamustine With Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762745	Studienstatus
146	NCT04758767 / 2019-004006-10	CASI Pharmaceuticals, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>CID-103 (Anti-CD38 Antibody) in Previously Treated Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04758767	Intervention
147	NCT04861480	Chongqing Precision Biotech Co., Ltd. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Dual-target CAR-T Cells (C-4-29) in the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04861480	Intervention
148	NCT03380039	Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Study of CAR-BCMA T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i>	Studienstatus

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380039	
149	NCT03269136 / 2019-000822-24	Pfizer. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>PF-06863135 As Single Agent And In Combination With Immunomodulatory Agents In Relapse/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269136	Studienstatus
150	NCT02561962	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 1 Study in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561962	Intervention
151	NCT04657861	Zhejiang University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>APRIL CAR-T Cell Therapy for Patients With BCMA/TACI Positive Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657861	Intervention
152	NCT05430945	Zhejiang University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of BCMA-targeted CAR-T Cells Therapy for Refractory/Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05430945	Intervention
153	NCT05028348	European Myeloma Network. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Combination of Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) Versus Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EloPd) in Subject With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05028348	Studienstatus
154	NCT03318861	Kite, A Gilead Company. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KITE-585 in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318861	Population
155	NCT04123418	Novartis Pharmaceuticals. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of WVT078 in Patients With Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04123418	Intervention
156	NCT04864522	University of Virginia. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pilot Study of SLAMF7 BATs/CS-1 BATs in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04864522	Intervention
157	NCT02283775	Sanofi. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283775	Intervention
158	NCT02144038 / 2013-004959-21	Novartis Pharmaceuticals. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of the Safety and Effectiveness of LGH447 and BYL719 in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02144038	Population
159	NCT02011113	Celgene Corporation. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Japanese Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011113	Population
160	NCT03757221	University Hospital, Caen. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib -Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757221	
161	NCT03716856	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Study of CAR-BCMA T in Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03716856	Population
162	NCT02077959	Yvonne Efebera. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide and Pidilizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077959	Population
163	NCT00592579	CASI Pharmaceuticals, Inc. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 2 Study With Panzem in Patients With Relapsed or Plateau Phase Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592579	Population
164	NCT03618602	Shanghai Theorion Pharmaceutical Co Ltd.. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety, Pharmacokinetics and Efficacy Study of Bisthianostat in Refractory or Recurrent Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618602	Intervention
165	NCT01794520 / 2012-000589-38	AbbVie. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Evaluating ABT-199 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794520	Population
166	NCT01430546	Hareth Nahi. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Non-interventional Study on Time to Response and Quality of Life in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma When Treated With Lenalidomide in Second Line.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430546	Population
167	NCT03539744 / 2017-003838-88	AbbVie. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539744	Studienstatus
168	NCT01131169	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Busulfan, Melphalan, Fludarabine and T-Cell Depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Followed by Post Transplantation Donor Lymphocyte Infusions.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131169	Population
169	NCT04754100	MiNK Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>agenT-797 in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04754100	Intervention
170	NCT04670055	Zhejiang University. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Humanized BCMA-targeted CAR-T Cells Therapy for Refractory/Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04670055	Intervention
171	NCT01323751	Celgene. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of ACY-1215 Alone and in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323751	Population
172	NCT02462525 /	AbbVie. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose-Escalation Study</i>	Studienstatus

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

	2014-002609-39	<i>of ABBV-838, an Antibody Drug Conjugate, in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462525	
173	NCT03672253	Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>CAR-T Re-treatment for Refractory/Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03672253	Intervention
174	NCT00932698	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Oral Ixazomib in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory (RR) Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932698	Population
175	NCT02755597 / 2015-004411-20	AbbVie. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755597	Population
176	NCT01849848	SymBio Pharmaceuticals. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of SyB L-0501 to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849848	Population
177	NCT05259839 / 2021-005587-22	TeneoOne Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenously (IV) Infused ABBV-383 in Combination With Anti-Cancer Regimens for the Treatment of Adult Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05259839	Studienstatus
178	NCT02030483	Weill Medical College of Cornell University. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Palbociclib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030483	Population
179	NCT04094961	Paul G. Richardson, MD. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib + Pomalidomide + Dexamethasone In MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094961	Studienstatus
180	NCT01997840	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>ACY-1215 (Ricolinostat) in Combination With Pomalidomide and Low-dose Dex in Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997840	Population
181	NCT04355039	Medical College of Wisconsin. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>INCB053914 and Pomalidomide With Dexamethasone for Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355039	Studienstatus
182	NCT04017130 / 2019-000931-24	Molecular Templates, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of MT-0169 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Non-Hodgkin Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017130	Intervention
183	NCT01859234	University Medical Center Groningen. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>89Zr-bevacizumab PET Scan in Patients With Relapsing Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859234	
184	NCT04401020 / 2019-003390-26	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>First-in-human Single Agent Study of SAR442257 in RRMM and RR-NHL.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401020	Intervention
185	NCT03158688 / 2016-003554-33	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158688	Population
186	NCT04674813	Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of CC-95266 in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04674813	Studienstatus
187	NCT02467010 / 2008-004822-17	University Medical Center Groningen. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Relapse Myeloma; Cyclofosfamide; Bortezomib; Maintenance.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467010	Population
188	NCT01562405	Massachusetts General Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Sotatercept (ACE-011) With Lenalidomide or Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562405	Population
189	NCT04024384	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab as Maintenance After Peripheral Blood Stem Cell Transplantation From HLA-identical or Haploidentical Family Donor in the Treatment of Refractory or Relapsed Multiple Myeloma: a Phase 2 Trial.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024384	Studienstatus
190	NCT04287855	Poitiers University Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Multicenter Open Label Phase 2 Study of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone With Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287855	Population
191	NCT04662099	Wuhan Union Hospital, China. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>T Cells Expressing a Bispecific CAR Targeting CS1 and BCMA in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662099	Intervention
192	NCT03702725	Alliance Foundation Trials, LLC.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Ibrutinib in Combination With Revlimid/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702725	Population
193	NCT05050305	Dana-Farber Cancer Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Marizomib Central Nervous System (CNS).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05050305	Studienstatus
194	NCT04635735	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Ipilimumab After Stem Cell Transplantation in People With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04635735	Intervention
195	NCT00792506 /	Italfarmaco. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Clinical</i>	Population

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

	2008-001416-20	<i>Trial of ITF2357 In Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792506	
196	NCT05509530	Xuzhou Medical University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of Anti-BCMA/GPRC5D CAR-T Cell Therapy in Treating Relapsed and Refractory Multiple Myeloma(rr/MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05509530	Intervention
197	NCT01348919 / 2010-020910-27	Cephalon. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Delanzomib (CEP-18770) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348919	Population
198	NCT01438177	NYU Langone Health. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Chloroquine in Combination With VELCADE and Cyclophosphamide for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438177	Population
199	NCT02278315	Collectar Biosciences, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation Study of I-131-CLR1404 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278315	Studienstatus
200	NCT01496118	SCRI Development Innovations, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496118	Population
201	NCT05008536	Xinqiao Hospital of Chongqing. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Anti-BCMA CAR-NK Cell Therapy for the Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05008536	Intervention
202	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450057	Population
203	NCT02186834	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Selinexor (KPT-330) and Liposomal Doxorubicin For Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186834	Population
204	NCT00452569	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety Study of 3 Thalidomide Doses for the Treatment of Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452569	Population
205	NCT04163107 / 2019-000986-19	Norwegian University of Science and Technology. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Combined Carfilzomib and Hydroxychloroquine in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163107	Intervention
206	NCT02439476	Association for Training, Education, and Research in Hematology, Immunology, and Transplantation. 2021.	Population

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

		ClinicalTrialsGOV: <i>Non-interventional Study on Salvage Auto in Relapsed Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439476	
207	NCT05066646	Nanjing IASO Biotherapeutics Co.,Ltd. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 1/2 Study of a Fully Human BCMA-targeting CAR (CT103A) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (FUMANBA-1).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05066646	Intervention
208	NCT01701076 / 2010-022253-42	Cantonal Hospital of St. Gallen. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Bendamustine, Lenalidomide (Revlimid(r)) and Dexamethasone (BRd) as 2nd-line Therapy for Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701076	Population
209	NCT00800059	Ottawa Hospital Research Institute. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Total Marrow Irradiation & Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800059	Population
210	NCT02499081	University of Arkansas. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>UARK 2014-14: Phase II Prospective Evaluation of Bone Remodeling During Ixazomib Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499081	Population
211	NCT01478048 / 2011-002695-16	Bristol-Myers Squibb. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Bortezomib and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478048	Population
212	NCT01410500	Amgen. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib Multiple Myeloma Expanded Access Protocol for Patients With Relapsed and Refractory Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410500	Population
213	NCT04407442	University of California, San Francisco. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab, Azacitidine, and Dexamethasone for Treatment of Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407442	Population
214	NCT01034553	Mayo Clinic. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Aurora A Kinase Inhibitor MLN8237 and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034553	Population
215	NCT01297764	Hackensack Meridian Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Vorinostat, and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297764	Population
216	NCT03196947	Allarity Therapeutics. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Pharmacokinetics of Rising Doses of APO010 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Selected by DRP.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196947	Intervention

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

217	NCT01102426	PharmaMar. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Aplidin - Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01102426	Population
218	NCT04892446 / 2021-001798-21	Gilead Sciences. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Magrolimab Combinations in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892446	Studienstatus
219	NCT04601935	Weijun Fu. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Single-center Exploratory Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of a BCMA-targeted Universal LCAR-BCX Cells in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04601935	Intervention
220	NCT01989598	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Trametinib and Akt Inhibitor GSK2141795 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989598	Population
221	NCT05396885	Arcellx, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of CART-ddBMCA in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05396885	Intervention
222	NCT04892264	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892264	Studienstatus
223	NCT04135963	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of People With Multiple Myeloma (MM) in Portugal (CharisMMA-Portugal).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135963	Studienstatus
224	NCT02967276	University of Campinas, Brazil. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Activity of Metformin With High-dose of Dexamethasone in Relapse Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967276	Population
225	NCT04142619	Collectis S.A.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Evaluating Safety and Efficacy of UCART Targeting CSI in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MELANI-01).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142619	Intervention
226	NCT01478581	Pharmacyclics LLC.. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478581	Population
227	NCT00511238	Amgen. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511238	Population
228	NCT03761108 / 2018-003188-78	Regeneron Pharmaceuticals. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>First in Human (FIH) Study of REGN5458 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761108	Intervention

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

229	NCT03287804 / 2016-003893-42	Autolus Limited. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>APRIL CAR T Cells (AUTO2) Targeting BCMA and TACI for the Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287804	Intervention
230	NCT00243763	Novartis. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>TKI258 in Subjects With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243763	Population
231	NCT04236011	Shanghai Changzheng Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>BCMA and CD19 Targeted Fast Dual CAR-T for BCMA+ Refractory/Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04236011	Intervention
232	NCT03481556	Oncopeptides AB. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481556	Studienstatus
233	NCT01946477	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946477	Population
234	NCT04083534 / 2019-001108-39	Regeneron Pharmaceuticals. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>First In Human (FIH) Study of REGN5459 in Adult Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083534	Intervention
235	NCT05376345	Weijun Fu. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>BCMA-targeted LCAR-BCDR Cells in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05376345	Intervention
236	NCT03361748 / 2017-002245-29	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361748	Intervention
237	NCT03931421	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>B Cell Maturation Antigen(BMCA)-Targeted CAR-T for Refractory/Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931421	Intervention
238	NCT05559788	Fu chengcheng PhD. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Real-World Use of Selinexor, Daratumumab and Dexamethasone in Chinese Patients With Multiple Myeloma at First Relapse.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05559788	Population
239	NCT04318327	Novartis Pharmaceuticals. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>BCMA-directed CAR-T Cell Therapy in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318327	Intervention
240	NCT00431340	Onxeo. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase II Study of</i>	Population

		<i>Belinostat in Combination With Bortezomib in Patients With Relapsed, Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431340	
241	NCT05560399	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Iberdomide (CC-220) in Combination With Elotuzumab and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05560399	Studienstatus
242	NCT02757326	RedHill Biopharma Limited. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>ABC294640 (Opaganib) in Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757326	Intervention
243	NCT00378209	Dana-Farber Cancer Institute. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Combination Therapy for Patients With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378209	Population
244	NCT03104270	Oncotherapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Study for High Risk Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104270	Intervention
245	NCT05498545	Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Universal BCMA-targeted LUCAR-B68 Cells in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05498545	Intervention
246	NCT02254551	SCRI Development Innovations, LLC. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety/Efficacy Study of LDE225 (Sonidegib) Plus Bortezomib in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254551	Population
247	NCT04843579	Weill Medical College of Cornell University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Treatment of Selinexor in Combination With Clarithromycin, Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04843579	Studienstatus
248	NCT01145989	NCIC Clinical Trials Group. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of AT9283 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01145989	Population
249	NCT04895410 / 2021-001067-24	AbbVie. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenous (IV) Lenzoparlimab With or Without Oral/IV Dexamethasone and in Combination With Oral/IV/Subcutaneous Anti-Myeloma Regimens in Adult Participants With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895410	Studienstatus
250	NCT05000450	Allogene Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of ALLO-605 an Anti-BCMA Allogeneic CAR T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05000450	Studienstatus

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

251	NCT05172596 / 2021-003747-22	Novartis Pharmaceuticals. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>PHE885 CAR-T Therapy in Adult Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05172596	Intervention
252	NCT00002878	Eastern Cooperative Oncology Group. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy With or Without PSC 833 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002878	Population
253	NCT05053607	Pack Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Real World Insights During Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma With Isatuximab.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05053607	Intervention
254	NCT03180736	European Myeloma Network. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Comparison of Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180736	Population
255	NCT03567616 / 2017-004232-11	AbbVie. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Venetoclax in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03567616	Population
256	NCT05503550	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pre-Approval Access Single Patient Request for Talquetamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05503550	Intervention
257	NCT01160484	Oncotherapeutics. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Pegylated Liposomal Doxorubicin, Bortezomib, Dexamethasone and Lenalidomide for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160484	Population
258	NCT04093596	Allogene Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of ALLO-715 BCMA Allogenic CAR T Cells in Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (UNIVERSAL).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093596	Studienstatus
259	NCT03915184	CARsgen Therapeutics Co., Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Trial to Evaluate Zevor-cel (CT053) in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (LUMMICAR STUDY 2).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915184	Intervention
260	NCT00401011	AEterna Zentaris. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety & Efficacy Study of Perifosine + Bortezomib +/- Dexamethasone for Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401011	Population
261	NCT03029234	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib in Combination With Dexamethasone (Kd) in Chinese Patients With Relapsed & Refractory Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029234	
262	NCT02541643	Sundar Jagannath. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Expanded Access Single Named Patient Program With Elotuzumab (BMS-901608) for the Treatment of Patient R-A With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541643	Intervention
263	NCT00375791	AEterna Zentaris. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy of Perifosine Alone and in Combination With Dexamethasone for Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375791	Population
264	NCT01632826	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide (POM) in Combination With Low Dose Dexamethasone (LD-Dex) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632826	Population
265	NCT04244656	CRISPR Therapeutics AG. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX120 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244656	Intervention
266	NCT03975907	CARsgen Therapeutics Co., Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Trial to Evaluate CT053 in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (LUMMICAR STUDY 1).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03975907	Intervention
267	NCT02332850	Thomas Martin, MD. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase Ib Study of SAR650984 in Combination With Carfilzomib for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332850	Studienstatus
268	NCT01794507 / 2011-004626-10	AbbVie. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Evaluating ABT-199 in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794507	Population
269	NCT04003168	Hrain Biotechnology Co., Ltd.. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Human BCMA Targeted T Cells Injection Therapy for BCMA-positive Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04003168	Intervention
270	NCT04036461 / 2020-004514-35	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of CC-99712, a BCMA Antibody-Drug Conjugate, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04036461	Intervention
271	NCT01324947 / 2010-023343-16	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pomalidomide Monotherapy in Subjects With Refractory or Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324947	Population
272	NCT01492881	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Vorinostat With Doxil and Bortezomib for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492881	Population

273	NCT00293111	Cephalon. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of SDX-101 (R-Etodolac) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293111	Population
274	NCT05020236 / 2021-000044-22	Pfizer. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>MagnetisMM-5: Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05020236	Studienstatus
275	NCT00229203	PharmaMar. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Aplidin (Plitidepsin) 3 h iv in Subjects With Relapsing or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229203	Population
276	NCT04398680	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Hepatic Function</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398680	Intervention
277	NCT02188368	Oncotherapeutics. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide for Lenalidomide for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188368	Population
278	NCT01080391	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080391	Population
279	NCT03413800	Ciuss de L'Est de l'Île de Montréal. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Len/Dex/DLI in Relapsed Multiple Myeloma After Allogeneic Stem Cell Transplant</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03413800	Population
280	NCT01311687 / 2010-019820-30	Celgene. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Subjects With Refractory Multiple Myeloma or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Companion Study</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311687	Population
281	NCT03943472	Hrain Biotechnology Co., Ltd.. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>BCMA Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943472	Studienstatus
282	NCT05463939	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Teclistamab Expanded Access Treatment Protocol for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05463939	Intervention
283	NCT02477215	Parameswaran Hari. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Bendamustine and IXAZOMIB (MLN9708) Plus Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> .	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477215	
284	NCT00996957	Acceleron Pharma Inc. (a wholly owned subsidiary of Merck Sharp and Dohme, a subsidiary of Merck & Co., Inc.). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of ACE-041 in Patients With Advanced Solid Tumors or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996957	Population
285	NCT00319865	Korean Multiple Myeloma Working Party. 2006. ClinicalTrialsGOV: <i>PAD Combination Therapy Followed by Thal/Dex for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00319865	Population
286	NCT05462639	Pfizer. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Elranatamab Expanded Access Protocol in Adults With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05462639	Intervention
287	NCT01199718	Cylene Pharmaceuticals. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of CX-4945 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199718	Population
288	NCT00723359	Biotest Pharmaceuticals Corporation. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Dose Determining Study of BT062 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723359	Population
289	NCT00306813	University of Wuerzburg. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Evaluation of Lenalidomide, Doxorubicin and Dexamethasone (RAD) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306813	Population
290	NCT03590652	University of California, San Diego. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590652	Studienstatus
291	NCT02608515	Genesis Pharma S.A.. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Retrospective Chart Review Study of the Outcomes of 2nd Line Therapy With LEn/Dex in Greek Patients With R/R Multiple Myeloma and the Treatment PatterNs Following Progressive Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608515	Population
292	NCT00461045	Celgene. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 2 Clinical Trial of NPI-0052 in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461045	Population
293	NCT04883242	University of Washington. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Isatuximab, Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04883242	Studienstatus
294	NCT04850599	OHSU Knight Cancer Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Isatuximab, Carfilzomib, and Pomalidomide for the</i>	Studienstatus

		<i>Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04850599	
295	NCT01058434 / 2009-012417-22	Novartis Pharmaceuticals. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of TKI258 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients, Who Are With or Without t(4;14) Chromosomal Translocation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058434	Population
296	NCT05486975	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>This is an Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Treatment With CT0591CP in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05486975	Intervention
297	NCT02384083	PETHEMA Foundation. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Filanesib (ARRY-520) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma (MM) Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384083	Population
298	NCT03768960	Johnson & Johnson Private Limited. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of DARZALEX (Daratumumab) In Indian Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma, Whose Prior Therapy Included a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768960	Studienstatus
299	NCT05066022	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Assess the Safety and Efficacy of CT0590 in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05066022	Intervention
300	NCT02394210	Celgene. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Post-authorisation Study of Biological Relapse in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02394210	Population
301	NCT01497093	Celgene. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Determine the Maximum Tolerated Dose for the Combination of Pomalidomide, Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497093	Population
302	NCT03309111 / 2016-005253-20	Ichnos Sciences SA. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of ISB 1342, a CD38/CD3 Bispecific Antibody, in Subjects With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309111	Intervention
303	NCT02290431	Novartis Pharmaceuticals. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Panobinostat in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Japanese Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02290431	Population
304	NCT03486067 / 2017-003448-19	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of CC-93269, a BCMA x CD3 T Cell Engaging Antibody, in Participants</i>	Intervention

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

		<i>With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486067	
305	NCT04613557	Celyad Oncology SA. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety, Activity and Cell Kinetics of CYAD-211 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613557	Intervention
306	NCT03169361	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>NINLARO Capsules Drug Use-Results Survey (All-Case Surveillance) "Relapsed/Refractory Multiple Myeloma".</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169361	Studienstatus
307	NCT04975399 / 2020-005968-64	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CC-92328 in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04975399	Intervention
308	NCT01447914	National Cancer Institute (NCI). 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Tivantinib in Treating Patients With Relapsed, or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447914	Population
309	NCT04505813	NexImmune Inc. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Antigen-specific T Cell Therapy for Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04505813	Intervention
310	NCT02099539	Altor BioScience. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>QUILT-3.005: A Study of ALT-803 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099539	Population
311	NCT01830816	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Pharmacokinetics Study of Oral Ixazomib (MLN9708) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Advanced Solid Tumors Participants With Normal Renal Function or Severe Renal Impairment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830816	Population
312	NCT04802031	Thomas Martin, MD. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Rapid-infusion Isatuximab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04802031	Intervention
313	NCT05227144	ORIC Pharmaceuticals. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of ORIC-533 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05227144	Intervention
314	NCT03266692	Cogent Biosciences, Inc. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of ACTR087 in Combination With SEA-BCMA in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266692	Intervention
315	NCT01672736	University Health Network, Toronto. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Trial of ASP7487 (OSI-906) in Combination With Bortezomib for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672736	Population
316	NCT05336383	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Study of Salvage Radiation Treatment After B-</i>	Intervention

		<i>cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05336383	
317	NCT01670994	Altor BioScience. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>QUILT-3.020: A Study of ALT-801 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670994	Population
318	NCT03399799 / 2017-002400-26	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634552	Intervention
319	NCT04649073	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy Study of OPC-415 in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649073	Intervention
320	NCT00618345	Mayo Clinic. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618345	Population
321	NCT03836053	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Assessment of AMG 420 in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836053	Intervention
322	NCT03314181 / 2017-002099-26	AbbVie. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314181	Population
323	NCT02568943	Novartis Pharmaceuticals. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>An Expanded Treatment Protocol of Panobinostat in Combination Therapy for Relapsed, and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568943	Studienstatus
324	NCT00412919	Bayside Health. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Azacitidine to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412919	Population
325	NCT02116569	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Daratumumab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116569	Population
326	NCT01615029 / 2011-005709-62	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615029	Population
327	NCT01962792	Pharmacyclics LLC.. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of BTK Inhibitor, Ibrutinib in Combination With Carfilzomib in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple</i>	Population

		<i>Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	
328	NCT04674514	Ascentage Pharma Group Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>APG-2575 Monotherapy or in Combination With Lenalidomide/DXMS in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04674514	Studienstatus
329	NCT01148108	Telik. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Canfosfamide in Refractory or Relapsed Mantle Cell, Diffuse Large B Cell Lymphoma and Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01148108	Population
330	NCT00241371	Washington University School of Medicine. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase II Study of Clofarabine in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00241371	Population
331	NCT03430011	Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Evaluating the Safety and Efficacy of JCARH125 in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430011	Intervention
332	NCT05020444	Marcela V. Maus, M.D.,Ph.D.. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>TriPRIL CAR T Cells in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05020444	Studienstatus
333	NCT04570631 / 2020-001983-26	AbbVie. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Determine Recommended Phase 2 Dose of Intravenous (IV) Eftozanermin Alfa in Combination With IV or Subcutaneous (SC) Bortezomib and Oral Dexamethasone Tablet and to Assess Change in Disease Symptoms in Adult Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570631	Studienstatus
334	NCT04309981 / 2019-001472-11	Sara V. Latorre. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Trial Using Humanized CART Directed Against BCMA (ARI0002h) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma to Proteasome Inhibitors, Immunomodulators and Anti-CD38 Antibody..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04309981	Intervention
335	NCT04649060	Oncopeptides AB. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649060	Population
336	NCT01177735	University of Arkansas. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide in Gene Expression Profiling (GEP)-Defined High-risk Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177735	Population
337	NCT03952091	I-Mab Biopharma Co. Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>TJ202, Lenalidomide and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952091	Population
338	NCT02849444	Celgene. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Assess Renal Function Response to Treatment in Patients With</i>	Population

		<i>Relapsed Multiple Myeloma and Creatinine Clearance.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849444	
339	NCT00912899	Cougar Biotechnology, Inc. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Noscapine HCl (CB3304) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00912899	Population
340	NCT01394354	University Hospital Freiburg. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Vorinostat in Combination With Bortezomib, Doxorubicin and Dexamethasone (VBDD) in Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01394354	Population
341	NCT04998786 / 2021-001587-13	Nantes University Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Multi-center Open-label Phase 2 Study of Ixazomib, Iberdomide and Dexamethasone in Elderly Patients With Multiple Myeloma at First Relapse."</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998786	Population
342	NCT00006013	Fox Chase Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>SU5416 in Treating Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006013	Population
343	NCT04246047	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246047	Population
344	NCT03731832	GWT-TUD GmbH. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide, Ixazomib, and Dexamethasone With or Without Intensification by Cyclophosphamide in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731832	Studienstatus
345	NCT02548962	Pharmacyclics LLC.. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962	Population
346	NCT02389543	Karyopharm Therapeutics Inc. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Selinexor (KPT- 330), Lenalidomide, & Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389543	Studienstatus
347	NCT01889420	New Mexico Cancer Care Alliance. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I Trial of Everolimus, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889420	Population
348	NCT02412878 / 2014-005325-12	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Once-weekly Versus Twice-weekly Carfilzomib in Combination With Dexamethasone in Adults With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412878	Population

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

349	NCT03256045	University of Washington. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Panobinostat, Carfilzomib, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256045	Population
350	NCT01568866 / 2012-000128-16	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568866	Population
351	NCT02136134 / 2014-000255-85	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136134	Population
352	NCT00096837	Pharmacyclics LLC.. 2006. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Motexafin Gadolinium for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096837	Population
353	NCT04960579	Poseida Therapeutics, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>P-BCMA-ALLO1 Allogeneic CAR-T Cells in the Treatment of Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04960579	Intervention
354	NCT01166113 / 2009-014850-13	Fondazione EMN Italy Onlus. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide, Cyclophosphamide and Prednisone (PCP) in Patients With Multiple Myeloma (MM) Relapsed and/or Refractory to Lenalidomide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166113	Population
355	NCT00687674	Mayo Clinic. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Sorafenib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687674	Population
356	NCT01522872	Threshold Pharmaceuticals. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Open-label Study of TH-302 and Dexamethasone With or Without Bortezomib or Pomalidomide in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522872	Population
357	NCT00547404	Piramal Enterprises Limited. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I Study for Safety and Efficacy of P276-00 in Subjects With Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00547404	Population
358	NCT01062230	University of Arkansas. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Effect of Bortezomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01062230	Population
359	NCT02076009 / 2013-005525-23	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076009	Population
360	NCT00652041	PETHEMA Foundation. 2011. ClinicalTrialsGOV:	Population

		<i>Bortezomib/Adriamycine/Melfalan/Prednisone (VAMP)/Thalidomide/Cyclophosphamide/Dexamethasone (TaCyDex) or Bortezomib/Melfalan/Prednisone (V-MP)/TaCyDex in Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652041	
361	NCT00022282	Aeterna Zentaris. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>AE-941 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022282	Population
362	NCT00706953	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Bortezomib and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Relapsed Multiple Myeloma Previously Treated With Bortezomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706953	Population
363	NCT03944057	Antengene Corporation. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Evaluating the Safety and Efficacy of ATG-010 in Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944057	Intervention
364	NCT00558896	Mayo Clinic. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>CC-4047 and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558896	Population
365	NCT01359657	Bristol-Myers Squibb. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Anti-CXCR4 (BMS-936564) Alone and in Combination With Lenalidomide/Dexamethasone or Bortezomib/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359657	Population
366	NCT00773838 / 2008-003753-33	Merck Sharp & Dohme LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Vorinostat (MK0683), an Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor in Combination With Bortezomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MK-0683-095).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773838	Population
367	NCT02675452 / 2015-004777-32	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>AMG 176 First in Human Trial in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Participants With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675452	Intervention
368	NCT01866293	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Cabozantinib (XL184) in Patients With Relapsed or Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866293	Intervention
369	NCT01665794	University of Chicago. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794	Population
370	NCT02020941	Attaya Suvannasankha. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib in Treating Patients With Multiple Myeloma</i>	Population

		<i>in First Relapse or Refractory to First-Line Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020941	
371	NCT04445701	Arch Oncology. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of AO-176 as Monotherapy and in Combination With Bortezomib/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04445701	Studienstatus
372	NCT00594126	Geron Corporation. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Dose Study of GRN163L Administered to Treat Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594126	Population
373	NCT01712789 / 2012-001888-78	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Evaluation of Safety of Pomalidomide in Combination With Dexamethasone (Low Dose) in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712789	Population
374	NCT05299424	Keymed Biosciences Co.Ltd. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of CM336 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05299424	Intervention
375	NCT01734928	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734928	Population
376	NCT04965155	EMN Research Italy. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Trial for Relapsed Multiple Myeloma Patients (Isatuximab-dexamethasone).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04965155	Population
377	2022-001941-19	Hellenic Society of Hematology. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With One Line Therapy Who Are Lenalidomide Refractory.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05581875	Studienstatus
378	NCT01903811	Southwest Oncology Group. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>S1304, Carfilzomib and Dexamethasone for Treating Patients With Relapsed or Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903811	Population
379	NCT02103335	Celgene. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Study of Pomalidomide, Marizomib, and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103335	Population
380	NCT04124497	Fondazione EMN Italy Onlus. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04124497	Population
381	NCT03030261	Washington University School of Medicine. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Elotuzumab, Pomalidomide, &</i>	Population

		<i>Dexamethasone (Elo-Pom-Dex) With Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030261	
382	NCT04671251	Avalo Therapeutics, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase Ib Study of AEVI-007 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04671251	Intervention
383	NCT01913730	European Myeloma Network. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Maintenance Therapy With Subcutaneous Bortezomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913730	Population
384	NCT04075721 / 2019-000947-28	EMD Serono Research & Development Institute, Inc. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>First in Human Dose Escalation of M3258 as a Single Agent and Expansion Study of M3258 in Combination With Dexamethasone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075721	Studienstatus
385	NCT03170882 / 2016-004742-28	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Ixazomib, Given With Dexamethasone in Adults With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170882	Population
386	NCT01583283	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of ACY-1215 in Combination With Lenalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583283	Population
387	NCT00708292 / 2007-006279-35	Novartis Pharmaceuticals. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I-Ib/II Study to Determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) of AUY922 Alone and in Combination With Bortezomib, With or Without Dexamethasone, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708292	Population
388	NCT02834364 / 2014-004597-42	University of Heidelberg Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>BRAF/MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BIRMA).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834364	Intervention
389	NCT03361306	Wake Forest University Health Sciences. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>LCI-HEM-MYE-CRD-002: Carfilzomib-Revlimid-Dexamethasone-Elotuzumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361306	Population
390	NCT04541368	Zhejiang University. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of CSI-targeted CAR-T Cells Therapy for Relapsed Multiple Myeloma After BCMA CAR-T Cells Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541368	Intervention
391	NCT03701321	National Cancer Institute (NCI). 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701321	Studienstatus
392	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042	
393	NCT01593410	Celgene. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593410	Population
394	NCT03190525	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Decision-making, Prognosis, Quality of Life and Satisfaction in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190525	Intervention
395	NCT02756663	Novartis Pharmaceuticals. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Panobinostat in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756663	Studienstatus
396	NCT01749969	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>SAR650984 (Isatuximab), Lenalidomide, and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749969	Population
397	NCT01309412	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 1 Study of CNTO 328 (Siltuximab) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309412	Population
398	NCT05346198	Shanghai Simnova Biotechnology Co.,Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Evaluate CART-BCMA in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05346198	Intervention
399	NCT04735575	Shanghai EpimAb Biotherapeutics Co., Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A PhI/2 Study of EMB-06 in Participants With Relapsed or Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04735575	Intervention
400	NCT03196414	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of T Cells Targeting CD138/BCMA/CD19/More Antigens (CART-138/BCMA/19/More) for Chemotherapy Refractory and Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196414	Population
401	NCT00473590	Genentech, Inc. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Bevacizumab in Combination With Bortezomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (AMBER).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473590	Population
402	NCT00729638	Massachusetts General Hospital. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>RAD001 and Lenalidomide in the Treatment of Subjects With Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729638	Population
403	NCT02985333	Sun Yat-sen University. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Paclitaxel, Cyclophosphamide and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985333	Population
404	NCT00833833	Celgene Corporation. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>MTD,</i>	Population

		<i>Safety, and Efficacy of Pomalidomide (CC-4047) Alone or With Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833833	
405	NCT01632150 / 2011-005121-49	Bristol-Myers Squibb. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety Study of Elotuzumab in Combination With Thalidomide and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632150	Population
406	NCT05150522	Shenzhen University General Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>B Cell Maturation Antigen Targeted CAR-T Cells in Treatment With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05150522	Intervention
407	NCT02189343	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1b Study Evaluating ACY-1215 (Ricolinostat) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189343	Studienstatus
408	NCT05137054 / 2020-004638-39	Regeneron Pharmaceuticals. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) Plus Other Cancer Treatments for Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05137054	Studienstatus
409	NCT02176213	Ajai Chari. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Pomalidomide, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176213	Population
410	NCT03697629	Canadian Myeloma Research Group. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of an Accelerated Infusion Rate of Daratumumab in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697629	Population
411	NCT04773522	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of JNJ-64407564 in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04773522	Intervention
412	NCT00049374	University of Maryland, Baltimore. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Oblimersen, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049374	Population
413	NCT05243342	Genentech, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of XMAB24306 in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05243342	Studienstatus
414	NCT02075021	NYU Langone Health. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I/II Trial of the Combination of Lenalidomide (Revlimid) and Nab-paclitaxel (Abraxane) in the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075021	Population

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

415	NCT02509052	City of Hope Medical Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Leflunomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509052	Intervention
416	NCT00091624	Celgene Corporation. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Doxil, Vincristine and Decadron (DVd) +/- CC-5013 in Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00091624	Population
417	NCT00128921	University of Arkansas. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Velcade(r) and Bone Formation in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00128921	Population
418	NCT03312530 / 2017-000830-68	Hoffmann-La Roche. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312530	Intervention
419	NCT03234972	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03234972	Population
420	NCT02244125	Institut Curie. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Multicenter Open Label Phase II Study of Pomalidomide and Cyclophosphamide and Dexamethasone in Relapse/Refractory Multiple Myeloma Patients Who Were First Treated Within the IFM/DFCI 2009 Trial.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244125	Population
421	NCT02992483 / 2016-003624-22	Novartis Pharmaceuticals. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I Study of MIK665, a Mcl-1 Inhibitor, in Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992483	Intervention
422	NCT00002652	University of Arkansas. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Suramin in Treating Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma or Castleman's Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002652	Population
423	NCT00866138	AB Science. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Masitinib in Relapse or Refractory Multiple Myeloma With t(4/14) Translocation Expressing or Not FGFR3.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866138	Population
424	NCT05521802	Cellular Biomedicine Group Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of C-CAR088 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05521802	Studienstatus
425	NCT02497378	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497378	
426	NCT04447573	Hebei Senlang Biotechnology Inc., Ltd.. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Immunotherapy With BCMA CAR-T Cells in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447573	Intervention
427	NCT01502085	Hackensack Meridian Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Vorinostat, Lenalinomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma Refractory to Previous Lenalinomide Containing Regimens.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01502085	Population
428	NCT05514990	University of Southern California. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Standard Doses of Bortezomib and Pembrolizumab With or Without Pelareorep for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, AMBUSH Trial.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05514990	Studienstatus
429	NCT02248402	Chonnam National University Hospital. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Autologous Dendritic Cell Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02248402	Population
430	NCT03767751	Chinese PLA General Hospital. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Feasibility and Safety Study of Dual Specificity CD38 and BCMA CAR-T Cell Immunotherapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767751	Intervention
431	NCT03657420	Massachusetts General Hospital. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of ABI-009 (Nab-rapamycin) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03657420	Population
432	NCT03525678 / 2017-004810-25	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of GSK2857916 in Participants With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525678	Intervention
433	NCT00464178	Hackensack Meridian Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase II Study of Bevacizumab and Bortezomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00464178	Population
434	NCT04379817	Jules Bordet Institute. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Somatostatin Receptors Imaging in Relapsing and Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379817	Intervention
435	NCT04756726	C4 Therapeutics, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Assess the Safety and Tolerability of CFT7455 in Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04756726	Studienstatus

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

436	NCT01168804	Austrian Forum Against Cancer. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Bendamustine Plus Bortezomib Plus Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01168804	Population
437	NCT04453397	TeneoOne Inc. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Expanded Access for TNB-383B in a Subject With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04453397	Intervention
438	NCT02811978	Janssen Research & Development, LLC. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Subcutaneous and Intravenous Velcade in Combination With Dexamethasone in Chinese Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811978	Studienstatus
439	NCT00903968	Dana-Farber Cancer Institute. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Plerixafor (AMD3100)and Bortezomib in Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903968	Population
440	NCT01711671	Leap Therapeutics, Inc. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of DKN-01 and Lenalidomide/Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711671	Population
441	NCT00657488	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Thalidomide 100 mg/Day Versus Thalidomide 400 mg/Day in Relapse Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657488	Population
442	NCT01985477	M.D. Anderson Cancer Center. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Revlimid / All-Trans Retinoic Acid (ATRA) / Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985477	Population
443	NCT03340883	Chinook Therapeutics, Inc. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Tolerability of BION-1301 in Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340883	Intervention
444	NCT04956302	Abdullah Khan. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Panobinostat in Combination With Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04956302	Studienstatus
445	NCT05325801	Zhejiang University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of CAR-T Cells Targeting Both BCMA and GPRC5D in Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05325801	Intervention
446	NCT02654132 / 2014-003282-19	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>An Investigational Immuno-therapy Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654132	Population

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

447	NCT01332617	University of Louisville. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Study of Simvastatin for Relapsed/Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332617	Studienstatus
448	NCT01042704	Robert Redner, MD. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Bendamustine in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042704	Population
449	NCT00410605	National Cancer Institute (NCI). 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Bevacizumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Stage II or III Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410605	Population
450	NCT03559764	Allife Medical Science and Technology Co., Ltd.. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of BCMA CAR-T in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559764	Intervention
451	NCT04394650	Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of CC-98633, BCMA-targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells, in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394650	Intervention
452	NCT04156269	iCell Gene Therapeutics. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>BCMA-CSI Compound CAR (cCAR) T Cells for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156269	Intervention
453	NCT03836014 / 2016-002129-12	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836014	Population
454	NCT02658396	Dana-Farber Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>GO-203-2C + Bortezomib For Relapsed Or Refractory MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658396	Studienstatus
455	NCT01999335	Amgen. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Oprozomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Adults With Primary Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999335	Population
456	NCT02977494 / 2016-000433-51	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977494	Population
457	NCT01533194	National Cancer Institute (NCI). 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Viral Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533194	Population

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

458	NCT01501370 / 2011-005931-17	Tiziana Marangon. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Vorinostat Plus Lenalidomide and Dexamethasone or Lenalidomide Plus Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients Who Experience Biochemical Relapse During Lenalidomide Maintenance Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01501370	Studienstatus
459	NCT04191616 / 2019-001169-34	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Early Relapsed, Lenalidomide-refractory Subjects Eligible for Carfilzomib Triplet.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191616	Studienstatus
460	NCT00567229	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide and Rituximab in Treating Patients With Recurrent and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567229	Population
461	NCT03751293	Hebei Yanda Ludaopei Hospital. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of BCMA-directed CAR-T Cells Treatment in Subjects With r/r Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751293	Population
462	NCT03815383	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of BCMA-directed CAR-T Cells Treatment in Subjects With r/r Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815383	Population
463	NCT05201118	Chunrui Li. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of a Fully Human BCMA-targeting CAR (CT103A) Combined With Selinexor in Patients With Relapsed/Refractory Extramedullary Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05201118	Intervention
464	NCT00813150 / 2008-003213-27	Janssen-Cilag G.m.b.H. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Bortezomib and Dexamethasone With or Without Cyclophosphamide in Patients With Relapsed or Not Controllable Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813150	Population
465	NCT05572515 / 2022-000928-37	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PvD) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05572515	Studienstatus
466	NCT05478343	Beijing Immunochina Medical Science & Technology Co., Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of IM21 CAR-T Cells in Patients With Relapsed and Refractory (R/R) Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05478343	Intervention
467	NCT02812706	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Isatuximab Single Agent Study in Japanese Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812706	Population
468	NCT00482495	Mayo Clinic. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Bevacizumab in</i>	Population

		<i>Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482495	
469	NCT01541332	Oncotherapeutics. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide, Dexamethasone and Pegylated Liposomal Doxorubicin for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541332	Population
470	NCT00972712	Emory University. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Protocol of the Combination of Bortezomib and Tipifarnib for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972712	Population
471	NCT01946152	M.D. Anderson Cancer Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide, Dexamethasone, and Filgrastim-sndz in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946152	Population
472	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242889	Population
473	NCT00664898	Genentech, Inc. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of the Safety and Pharmacology of SGN-40 Administered in Combination With Bortezomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00664898	Population
474	NCT01575925	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Pomalidomide to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety for Patients With Multiple Myeloma and Impaired Renal Function (POM Renal).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575925	Population
475	NCT04688853	Gadeta B.V.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Investigate the Safety and Efficacy of TEG002 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04688853	Intervention
476	NCT00483262	Dana-Farber Cancer Institute. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination CCI-779 (Temsirrolimus) and Bortezomib (Velcade) in Relapsed and/or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483262	Population
477	NCT00718601	Geron Corporation. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Dose Study of GRN163L and Velcade to Treat Patients With Refractory or Relapsed Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718601	Population
478	NCT03091257	Massachusetts General Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091257	Intervention
479	NCT02401295	University of Iowa. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>ATRA, Celecoxib, and Itraconazole as Maintenance.</i>	Intervention

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401295	
480	NCT02863991	Chimerix. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Oral ONC201 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863991	Intervention
481	NCT01794039	Mayo Clinic. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide or Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794039	Population
482	NCT00346255	ImmunoGen, Inc. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>BB-10901 in Treating Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346255	Population
483	NCT03672318	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of ATLCAR.CD138 Cells for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03672318	Intervention
484	NCT01212952	Mayo Clinic. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212952	Population
485	NCT05461209 / 2022-001442-38	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05461209	Intervention
486	NCT03933735 / 2020-000199-40	TeneoOne Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of TNB-383B in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933735	Intervention
487	NCT01758328	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation Trial of WTI-specific Donor-derived T Cells Following T-Cell Depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758328	Population
488	NCT04508790	City of Hope Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Leflunomide, Pomalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508790	Population
489	NCT02204553	Novartis Pharmaceuticals. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Expanded Treatment Prot of Panobinostat in Combo w/ Bortez and Dex in Pts w/ Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204553	Studienstatus
490	NCT00256880	GlaxoSmithKline. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Pazopanib (GW786034) In Subjects With Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00256880	Population
491	NCT03275103 / 2018-001041-13	Genentech, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose-Escalation Study of Cevostamab in Participants With</i>	Intervention

		<i>Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275103	
492	NCT04910568 / 2021-000238-33	Genentech, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of Cevostamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04910568	Studienstatus
493	NCT02612779	Bristol-Myers Squibb. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone and Elotuzumab in Combination With Nivolumab in Patients With Multiple Myeloma Relapsed or Refractory to Prior Treatment With Lenalidomide..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612779	Population
494	NCT05121103	Epizyme, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05121103	Population
495	NCT00440635	Janssen-Cilag International NV. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Expanded Access Protocol (EAP) to Provide Bortezomib to Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 2 Previous Lines of Therapy and Are Refractory to or Have Relapsed After Their Last Therapy for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440635	Population
496	NCT02661022	Stemline Therapeutics, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>SL-401 in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661022	Studienstatus
497	NCT05391750	Emory University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Venetoclax and Tocilizumab for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory t(11;14) Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05391750	Intervention
498	NCT01266811	Centocor, Inc. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 3 Study of Siltuximab or Placebo in Combination With Velcade and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266811	Population
499	NCT01421186	MorphoSys AG. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 1/2a Study of Human Anti-CD 38 Antibody MOR03087 (MOR202) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421186	Population
500	NCT00124579	Southwest Oncology Group. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>S0417 Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124579	Population
501	NCT04537442	Beijing Immunochina Medical Science & Technology Co., Ltd.. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of IM21 CAR-T Cells in the Treatment of Elderly Patients With Relapsed or</i>	Studienstatus

		<i>Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537442	
502	NCT04684108	Hangzhou Sumgen Biotech Co., Ltd.. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>SG301 Safety Study in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684108	Intervention
503	NCT02902965	Pharmacyclics Switzerland GmbH. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Ibrutinib in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902965	Population
504	NCT01355705	Michaela Liedtke. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I-2 Amrubicin in Combo With Lenalidomide + Weekly Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355705	Population
505	NCT05191472	Alfred Chung, MD. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pembrolizumab for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma After Anti-BCMA CAR-T Therapies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05191472	Intervention
506	NCT02976493	Bristol-Myers Squibb. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Elotuzumab Safety Surveillance In Japanese Patients With Relapse Or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976493	Intervention
507	NCT02922543	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Safety and Efficacy Study of Revlimid(r) 5 mg Capsules in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received Long-term Treatment With it Under the Actual Condition of Use.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922543	Population
508	NCT01371227	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of JNS002 (Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371227	Population
509	NCT02916420	Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co., Ltd.. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone in Chinese Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02916420	Studienstatus
510	NCT00113204	Infinity Pharmaceuticals, Inc. 2008. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety Study of IPI-504 in Patients With Relapsed and Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00113204	Population
511	2021-006038-37	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Modakafusp Alfa on Adult Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215030	Intervention
512	NCT00087867	Scios, Inc. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Oral SCIO-469 in Relapsed, Refractory Patients With Multiple</i>	Population

		<i>Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087867	
513	NCT01484314	Dana-Farber Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Eltrombopag for Thrombocytopenia in Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484314	Intervention
514	NCT00920855	Cephalon. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Bendamustine Combined With Bortezomib for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920855	Population
515	NCT00514371	Bristol-Myers Squibb. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Tanespimycin (KOS-953) in Patients With Relapsed-refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514371	Population
516	NCT03763162	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Followed by Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763162	Studienstatus
517	NCT02952573	University Health Network, Toronto. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing JNJ-42756493 In Combination With Dexamethasone in Multiple Myeloma That Came Back After a Period of Improvement.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952573	Studienstatus
518	NCT04667663 / 2019-004386-40	Cancer Trials Ireland. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>CPD-DARA in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04667663	Studienstatus
519	NCT00429949	Washington University School of Medicine. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase II Study of Dasatinib in the Treatment of Relapsed or Plateau Phase Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00429949	Population
520	NCT02119468	City of Hope Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119468	Population
521	NCT05363111	City of Hope Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Radioimmunotherapy (111Indium/225Actinium-DOTA-daratumumab) for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05363111	Studienstatus
522	NCT01239368	National Cancer Institute (NCI). 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Th1/Tc1 Immunotherapy Following Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239368	Population
523	NCT00095680	Scios, Inc. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Extension Study of the Efficacy and Safety of Oral SCIO-469 in Relapsed, Refractory Patients With Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095680	
524	NCT01155583	Case Comprehensive Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Low-Dose Azacitidine, Lenalidomide, and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155583	Population
525	NCT03661554	The Pregene (ShenZhen) Biotechnology Company, Ltd.. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>BCMA Nano Antibody CAR-T Cells for Patients With Refractory and Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661554	Intervention
526	NCT01568294	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Japanese Phase 1 Study to Evaluate Tolerated Dose, Safety, and Efficacy of Pomalidomide in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568294	Population
527	NCT00985907	University of California, San Francisco. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Doxil(r) + Melphalan + Velcade (DMV) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985907	Population
528	NCT01886976	Chinese PLA General Hospital. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Treatment of Chemotherapy Refractory Multiple Myeloma by CART-138.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886976	Population
529	NCT02990338 / 2016-003097-41	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990338	Population
530	NCT00259740	Amgen. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Open-Label, Phase 2, Proof of Concept Study in Multiple Myeloma - Denosumab.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00259740	Population
531	NCT05006469	Liao Aijun. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Observation of the Efficacy of BAd Regimen in the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05006469	Intervention
532	NCT03445663	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Evaluating AMG 424 in Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445663	Intervention
533	NCT00516191	University of California, San Francisco. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I/II Study of Liposomal Doxorubicin (Doxil)/Melphalan/Bortezomib (Velcade) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516191	Studienstatus
534	NCT00609817	La Jolla Pharmaceutical Company. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy Study of GCS-100LE in the Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00609817	Population
535	NCT02514668	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Evaluate the</i>	Intervention

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

		<i>Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Isatuximab in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514668	
536	NCT00048230	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>PS-341 (VELCADE(tm)) Versus High-Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048230	Population
537	NCT00022607	California Cancer Consortium. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Bevacizumab With or Without Thalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022607	Population
538	NCT01315873	NYU Langone Health. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib and Bendamustine to Treat Relapsed/Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01315873	Population
539	NCT00316940	Oncotherapeutics. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Samarium 153 and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00316940	Population
540	NCT02410694	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib in Combination With Thalidomide - Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410694	Population
541	NCT00744354	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Vorinostat, Bortezomib, and Doxorubicin Hydrochloride Liposome in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00744354	Population
542	NCT00478075	Mayo Clinic. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Samarium Sm 153 Lexidronam Pentasodium and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00478075	Population
543	NCT01432353	Genentech, Inc. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of DFRF4539A in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432353	Population
544	NCT03227432	Dana-Farber Cancer Institute. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>An Exploratory Study to Evaluate the Combination of Elotuzumab and Nivolumab With and Without Pomalidomide in Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227432	Population
545	NCT01272466 / 2006-003619-29	Herlev Hospital. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Vaccination With Peptides From Anti-apoptotic Proteins in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272466	Population
546	NCT00402181 / 2006-001897-26	Centocor, Inc. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>An Efficacy and Safety Study of Siltuximab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402181	Population

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

547	NCT00017602	Genta Incorporated. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Dexamethasone With or Without Oblimersen in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017602	Population
548	NCT01549431	Emory University. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of the Combination of Panobinostat & Carfilzomib in Patients With Relapsed &/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549431	Population
549	NCT01742793	Yale University. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>An Open Label, International, Multi-centre, Phase I/IIa Study of Lenalidomide (Revlimid) and Romidepsin (Istodax) for Relapsed /Refractory Hodgkin Lymphoma, Mature T-cell Lymphoma and Multiple Myeloma. (RII Study).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742793	Population
550	NCT03143036	National University Hospital, Singapore. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036	Population
551	NCT00915408 / 2005-005145-19	King's College Hospital NHS Trust. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Dose Escalation Study of the Combination of Lenalidomide (Revlimid(r)), Dexamethasone and Cyclophosphamide in Patients Refractory or Relapsing From Stable Disease With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915408	Population
552	NCT05363800	Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I Study of HRS-3738 in Recurrent and Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma and Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05363800	Population
553	NCT02514382	University of Southern California. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Wild-Type Reovirus, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514382	Studienstatus
554	NCT00445484	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide and Vaccine Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445484	Population
555	NCT00530816	Amgen. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530816	Population
556	NCT00334932	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Doxorubicin Hydrochloride Liposome, Melphalan, and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Stage I, Stage II, or Stage III Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334932	Population
557	NCT01689987	OHSU Knight Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Hydroxychloroquine, Cyclophosphamide, Dexamethasone, and Sirolimus in Treating Patients With Relapsed or</i>	Population

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

		<i>Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689987	
558	NCT01645930	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2018. <i>ClinicalTrialsGOV: Phase 1 Pharmacokinetic Study of Oral Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Asian Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645930	Population
559	NCT00474929	Mayo Clinic. 2019. <i>ClinicalTrialsGOV: Sorafenib and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474929	Population
560	NCT02095834	M.D. Anderson Cancer Center. 2021. <i>ClinicalTrialsGOV: Carfilzomib, Bendamustine Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095834	Population
561	NCT01680796	University of Florida. 2013. <i>ClinicalTrialsGOV: Dovitinib Combined With Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680796	Population
562	NCT01122875	Genentech, Inc. 2016. <i>ClinicalTrialsGOV: A Study of the Safety and Pharmacokinetics of MFGRI877S in Patients With Relapsed or Refractory t(4;14)-Positive Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122875	Population
563	NCT00065351	Celgene. 2019. <i>ClinicalTrialsGOV: Safety and Efficacy of Single-agent CC-5013 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00065351	Population
564	NCT01638936	Biotest Pharmaceuticals Corporation. 2019. <i>ClinicalTrialsGOV: BT062 in Combination With Lenalidomide or Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638936	Population
565	NCT01464034	Criterion, Inc. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464034	Population
566	NCT01246063	Washington University School of Medicine. 2019. <i>ClinicalTrialsGOV: Carfilzomib, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246063	Population
567	NCT03829020	Mayo Clinic. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: Metformin, Nelfinavir, and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829020	Studienstatus
568	NCT00258206	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2017. <i>ClinicalTrialsGOV: Rituximab and</i>	Population

		<i>Cyclophosphamide in Treating Patients With High Risk, Refractory, or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258206	
569	NCT01456689 / 2011-003820-10	Novartis Pharmaceuticals. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Oral LGH447 in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456689	Population
570	NCT04764942	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone With or Without Carfilzomib for the Treatment of Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma, The SCOPE Trial.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04764942	Studienstatus
571	NCT01319422	Yale University. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Continuous Versus Intermittent Dosing Regimens for Pomalidomide in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319422	Population
572	NCT00752518	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>A Japan Phase I/II Study of Bortezomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00752518	Population
573	NCT03143049	National University Hospital, Singapore. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone (PCD) Versus Pomalidomide-Dexamethasone (PD) in Relapse or Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143049	Population
574	NCT04798586	Pfizer. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>MAGNETISMM-2: Study of Elranatamab (PF-06863135) in Japanese Participants With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798586	Intervention
575	NCT00258245	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Arsenic Trioxide and Ascorbic Acid Combined With Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258245	Population
576	NCT03828292	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>An Open-label, Dose Escalation Study in Japanese Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Anti Myeloma Treatments.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828292	Population
577	NCT02199665	University of Chicago. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199665	Population
578	NCT03767725	Shenzhen Second People's Hospital. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Anti-BCMA or/and Anti-CD19 CART Cells Treatment of Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725	Studienstatus
579	NCT05271682	Jiangsu Chia Tai Fenghai Pharmaceutical Co., Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Evaluating Safety, Tolerability and Clinical Activity of FHND6091 in Patients With Multiple Myeloma.</i>	Intervention

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05271682	
580	NCT00821301	Immune Control. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Fluphenazine in Relapsed or Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821301	Population
581	NCT05060627 / 2021-002125-15	PETHEMA Foundation. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Belantamab Mafodotin in Combination With Kd for the Treatment of Relapsed Myeloma Patients, Refractory to Lenalidomide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05060627	Population
582	NCT05455320 / 2021-000202-22	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Comparing Talquetamab in Combination With Daratumumab or in Combination With Daratumumab and Pomalidomide Versus Daratumumab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05455320	Population
583	NCT00002907	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Bryostatins 1 in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002907	Population
584	NCT01118689	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation Study of MLN0128 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Waldenstrom Macroglobulinemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118689	Population
585	NCT01063907 / 2009-016223-56	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of KW-2478 in Combination With Bortezomib in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01063907	Population
586	NCT00253578	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Sorafenib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253578	Population
587	NCT05411497	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Adoptive Transfer of MUC1 Activated T Cells for the Treatment of MUC1 Positive Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05411497	Studienstatus
588	NCT03275285 / 2017-001940-37	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275285	Population
589	NCT05535244 / 2021-006816-10	Hoffmann-La Roche. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Cevostamab in Prior B Cell Maturation Antigen (BCMA)-Exposed Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05535244	Intervention
590	NCT00642954 /	Merck Sharp & Dohme LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Vorinostat (MK-0683, SAHA) [Suberoylanilide</i>	Population

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

	2007-001033-34	<i>Hydroxamic Acid</i>] + <i>Lenalidomide</i> + <i>Dexamethasone</i> in <i>Multiple Myeloma (MM) (MK-0683-074)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642954	
591	NCT01979276	Weill Medical College of Cornell University. 2018. <i>ClinicalTrialsGOV: Study of Pomalidomide, Dexamethasone, and Romidepsin for Rel/Ref Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979276	Population
592	NCT04045028 / 2021-006032-92	Genentech, Inc. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Preliminary Activity of Tiragolumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045028	Studienstatus
593	NCT05014412	Pfizer. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: A Study to Learn About the Study Medicine (Elranatamab) in Participants With Multiple Myeloma That Has Come Back After Responding to Treatment or Has Not Responded to Treatment</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05014412	Intervention
594	NCT01955434	Mayo Clinic. 2019. <i>ClinicalTrialsGOV: SMAC Mimetic LCL161 Alone or With Cyclophosphamide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955434	Population
595	NCT04756401	Academic and Community Cancer Research United. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk, Recurrent or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04756401	Studienstatus
596	NCT05509374	Samsung Medical Center. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: Phase II Study of Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone for Myeloma Patients Who Had Relapsed or Progressed After Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05509374	Studienstatus
597	NCT05011097	Wuhan YZY Biopharma Co., Ltd.. 2021. <i>ClinicalTrialsGOV: A Phase I Clinical Trial of Y150 in the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05011097	Intervention
598	NCT00568880	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2020. <i>ClinicalTrialsGOV: Hydroxychloroquine and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00568880	Population
599	NCT01023880	Cephalon. 2016. <i>ClinicalTrialsGOV: Study to Determine the Maximum Tolerated Dose and Evaluate the Efficacy and Safety of CEP-18770 (Delanzomib) in Patients With Relapsed Multiple Myeloma Refractory to the Most Recent Therapy</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023880	Population
600	NCT03333746	Yvonne Efebera. 2019. <i>ClinicalTrialsGOV: Lenalidomide and Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or</i>	Studienstatus

		<i>Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333746	
601	NCT02289222	Ashraf Badros. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>1454GCC: Anti-PD-1 (MK-3475) and IMiD (Pomalidomide) Combination Immunotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289222	Population
602	NCT03242460	Kosin University Gospel Hospital. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>The Safety and Efficacy of Pomalidomide in Combination With Cyclophosphamide and Dexamethasone (PCD) in the Transplant-ineligible Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242460	Studienstatus
603	NCT00603447	Amgen. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase Ib Multicenter Study of Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00603447	Population
604	NCT00315757	Human Genome Sciences Inc. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Mapatumumab in Combination With Bortezomib (Velcade) and Bortezomib Alone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00315757	Population
605	NCT05052970	CSPC Zhongnuo Pharmaceutical (Shijiazhuang) Co., Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Injection, Bortezomib and Dexamethasone in the Treatment of R/R MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05052970	Studienstatus
606	NCT03389347	University of Washington. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>High Throughput Drug Sensitivity and Genomics Data in Developing Individualized Treatment in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389347	Intervention
607	NCT01582295	Massachusetts General Hospital. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>XL184 For Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM) With Bone Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582295	Population
608	NCT01380106	Boston VA Research Institute, Inc. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Evaluate Two Lenalidomide Dose Regimens With Low Dose Dexamethasone for the Treatment Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380106	Population
609	NCT05338775 / 2021-005073-22	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338775	Intervention
610	NCT03664661	Henan Cancer Hospital. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>BCMA-CAR-T in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i>	Intervention

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664661	
611	NCT04677452	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Exploration Study OF JWCAR129, BCMA-Targeted CART for RRMM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677452	Studienstatus
612	NCT04942067	Ascentage Pharma Group Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>APG-2575 in Combination With Novel Therapeutic Regimens in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04942067	Studienstatus
613	NCT00482378	Mayo Clinic. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Samarium Sm 153 Lexidronam Pentasodium Combined With Zoledronic Acid or Pamidronate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Bone Pain.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482378	Population
614	NCT02387879	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Non-interventional, Observational Post Authorization Study of Patients With Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide TR.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387879	Population
615	NCT01114282	Stanford University. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I Bortezomib (VELCADE) in Combo With Pralatrexate in Relapsed/Refractory MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114282	Population
616	NCT01485835	Emory University. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I Study of Ganetespib +/- Bortezomib in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485835	Population
617	NCT04434469	Genentech, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Evaluating The Safety And Pharmacokinetics Of Escalating Doses Of RO7297089 In Patients With Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434469	Intervention
618	NCT02100657	PharmaMar. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Plitidepsin (Aplidin(r)) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100657	Population
619	NCT00536575	SCRI Development Innovations, LLC. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Sorafenib and Bortezomib Treatment for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536575	Population
620	NCT01415882	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib Citrate in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415882	Population
621	NCT00389701	Sparrow Regional Cancer Center. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Relapsed or Has Not Responded to Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389701	Population
622	NCT01002703	University of Leipzig. 2011. ClinicalTrialsGOV:	Population

		<i>Treatment With Lenalidomide, Bendamustine and Prednisone (RBP) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002703	
623	NCT01897714	Oncopeptides AB. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897714	Population
624	NCT00006021	University of Miami. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Arsenic Trioxide Plus Vitamin C in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006021	Population
625	NCT01775553	Ajai Chari. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of High Dose Carfilzomib in Multiple Myeloma Patients Who Have Progressed On Standard Dose Carfilzomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775553	Population
626	NCT03934684	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Evaluate Safety Tolerability & Efficacy of Kyprolis (Carfilzomib) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934684	Studienstatus
627	NCT00482261	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Low Dose Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma in Patients at High Risk for Myelosuppression.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482261	Population
628	NCT02597062	Canadian Cancer Trials Group. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>High-Dose Weekly Carfilzomib Plus Cyclophosphamide and Dexamethasone in the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597062	Population
629	NCT04162353	iCell Gene Therapeutics. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>BCMA-CD19 cCAR in Multiple Myeloma and Plasmacytoid Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162353	Intervention
630	NCT04534322	Oncopeptides AB. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Expanded Access Program for Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Triple Class Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534322	Studienstatus
631	NCT01159574	Weill Medical College of Cornell University. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Decadron, Biaxin, and Pomalidomide in Relapsed/Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159574	Population
632	NCT04171843	Precision BioSciences, Inc. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Clinical Activity of PBCAR269A, With or Without Nirogacestat, in Study Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04171843	Studienstatus
633	NCT02468687	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>NMP in Relapsed / Refractory Myeloma.</i>	Intervention

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

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468687	
634	NCT04706936	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Novel BCMA-targeted CAR-T Cell Therapy for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706936	Studienstatus
635	NCT01755975	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Romidepsin in Combination With Lenalidomide in Adults With Relapsed or Refractory Lymphomas and Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755975	Population
636	NCT00086216	Callisto Pharmaceuticals. 2007. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of Atiprimod for Patients With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086216	Population
637	NCT01556438	Eli Lilly and Company. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Tabalumab (LY2127399) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556438	Population
638	NCT02206425	Oncotherapeutics. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206425	Population
639	NCT00004902	Northwestern University. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Tocladesine in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004902	Population
640	NCT04205240	Srinivas Devarakonda. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Reduce Intensity Conditioning Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205240	Population
641	NCT00478777 / 2006-004532-73	Celgene Corporation. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Expanded Access Program for Lenalidomide Plus Dexamethasone in Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00478777	Population
642	NCT02928029 / 2016-002438-58	Bayer. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Testing Radium-223 Dichloride in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928029	Population
643	NCT03710421	City of Hope Medical Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>CSI-CAR T Therapy Following Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory CSI Positive Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710421	Studienstatus
644	NCT04984434	Shandong New Time Pharmaceutical Co., LTD. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1 Study of F182112 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04984434	Intervention
645	NCT03605719	Emory University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Dexamethasone, Carfilzomib, & Nivolumab With Pelareorep for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605719	Studienstatus

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

646	NCT05183139	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Multicenter In-class Transition Study of Ixazomib Combined With Pomalidomide and Dexamethasone or With Lenalidomide and Dexamethasone in Adults With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05183139	Studienstatus
647	NCT02605356 / 2015-000427-82	Bayer. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1b/2 Study Testing Radium-223 Dichloride/Bortezomib/Dexamethasone Combination in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605356	Population
648	NCT01794572 / 2012-001473-91	Institut Cancerologie de l'Ouest. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1-2 Study of Total Bone Marrow Irradiation With Helicoidal Tomotherapy in 1st Myeloma Relapse.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794572	Population
649	NCT04714827	Shanxi Province Cancer Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Targeting CD19 and BCMA CAR-T Cells Immunotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714827	Intervention
650	NCT03910439	National Cancer Institute (NCI). 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03910439	Intervention
651	NCT00017069	CTI BioPharma. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Arsenic Trioxide and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Stage II or Stage III Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017069	Population
652	NCT03706547	Peng Liu. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Anti-CD19/BCMA Bispecific CAR-T Cell Therapy for R/R MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706547	Intervention
653	NCT01470131	AB Science. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Masitinib in Patients With Relapse or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470131	Population
654	NCT02951117 / 2016-001300-28	AbbVie. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Venetoclax and ABBV-838 Combination Therapy With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma Whose Cancer Has Come Back or Had No Response to Recent Cancer Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951117	Studienstatus
655	NCT00741377 / 2008-000411-15	Novartis Pharmaceuticals. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Assess BHZ880 in Combination With Zoledronic Acid in Relapsed or Refractory Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00741377	Population
656	NCT02954796	Seagen Inc. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Safety Study of SGN-CD352A for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954796	Intervention

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

657	NCT03697655	Polish Myeloma Consortium. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Pre-emptive Daratumumab Therapy of Minimal Residual Disease Reappearance or Biochemical Relapse in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697655	Population
658	NCT03798678	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>CB-839 HCl in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798678	Studienstatus
659	NCT04182581	Xijing Hospital. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of BCMA/CD19 Dual-Target CAR-T Cell Immunotherapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04182581	Intervention
660	NCT02628704	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone Versus Placebo, Carfilzomib, and Dexamethasone in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628704	Studienstatus
661	NCT00718640	Janssen-Ortho Inc., Canada. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>An Efficacy and Safety Study of Bortezomib in Participants Previously Treated for Multiple Myeloma With Limited Kidney Function.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718640	Population
662	NCT03015922	University of Leeds. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Viral Immunotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015922	Studienstatus
663	NCT05236621	Qilu Pharmaceutical Co., Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of the Efficacy and Safety of Pomalidomide Capsules Combined With Low-Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05236621	Studienstatus
664	NCT03267888	Emory University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pembrolizumab and Radiation Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267888	Studienstatus
665	NCT01078441	National Cancer Institute (NCI). 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib, Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, Dexamethasone, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Multiple Myeloma That Relapsed After Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078441	Population
666	NCT01495351	AHS Cancer Control Alberta. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of ABT-888 in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495351	Population
667	NCT00790842	PrECOG, LLC.. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma and Kidney Dysfunction.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790842	
668	NCT03440411	Fondazione EMN Italy Onlus. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Pom-dex Versus Pom-Cyclo-dex in MM Patients With Biochemical or Clinical Relapse, During Lena Maintenance Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440411	Population
669	NCT03201250	Muhamed Baljevic, MD. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Cabozantinib as a Targeted Strategy to Reverse Carfilzomib Resistance in Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201250	Population
670	NCT02192775	University of Arkansas. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>UARK 2014-21 A Phase II Trial of Oncolytic Virotherapy by Systemic Administration of Edmonston Strain of Measles Virus.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192775	Population
671	NCT04656951	University of Cologne. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab for First Line Treatment of Transplant-ineligible Myeloma Patients Followed by Daratumumab Re-treatment at First Relapse.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04656951	Population
672	NCT02140840	University of Arkansas. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>UARK 2014-08 A Phase II Open-Label, Multiple-Dose, Single Agent Study to Evaluate the Overall Response Rate of Orally Administered Trametinib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140840	Population
673	NCT01023308 / 2009-015507-52	Novartis Pharmaceuticals. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Panobinostat or Placebo With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023308	Population
674	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732703	Studienstatus
675	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475628	Population
676	NCT00590603	Duke University. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Trisenox, Ascorbic Acid and Bortezomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00590603	Population
677	NCT01647165	National Cancer Institute (NCI). 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Study of Subcutaneous (SC) Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma; Followed by SC Bortezomib Maintenance.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647165	Studienstatus
678	NCT01096342	National Cancer Institute (NCI). 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Dinaciclib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096342	
679	NCT00258258	Roswell Park Cancer Institute. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Paricalcitol and Zoledronate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Other Plasma Cell Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258258	Population
680	NCT05549973	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Anlotinib Hydrochloride Capsule Monotherapy and Combination Therapy Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05549973	Population
681	NCT03155100 / 2016-001178-13	Raija Silvennoinen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib + Elotuzumab + Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma After 1-3 Prior Treatment Lines.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155100	Studienstatus
682	NCT01302392	Amgen. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302392	Population
683	NCT00079456	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Temsirolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079456	Population
684	NCT01646762	Mayo Clinic. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646762	Population
685	NCT01049945	Mayo Clinic. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Bendamustine Hydrochloride, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049945	Population
686	NCT00310024	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Vorinostat and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310024	Population
687	NCT00085345	Oncotherapeutics. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan, Arsenic Trioxide, and Ascorbic Acid in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085345	Population
688	NCT00450814	Mayo Clinic. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Vaccine Therapy With or Without Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450814	Population
689	NCT00437034	National Cancer Institute (NCI). 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Aflibercept for Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00437034	Population
690	NCT04985643	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Real Life Treatment for Multiple Myeloma (MM).</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04985643	
691	NCT00047203	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047203	Population
692	NCT00066638	National Cancer Institute (NCI). 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>FR901228 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066638	Population
693	NCT03502577	Fred Hutchinson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>BCMA-Specific CAR T-Cells Combined With a Gamma Secretase Inhibitor (JSMD194) to Treat Relapsed or Persistent Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502577	Studienstatus
694	NCT02684617	Merck Sharp & Dohme LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Dinaciclib (MK-7965) in Hematologic Malignancies (MK-3475-155/KEYNOTE-155)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684617	Population
695	NCT04405167	University of Pennsylvania. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Tasquinimod for the Treatment of Relapsed or Refractory Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405167	Intervention
696	NCT02348528	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Open-label Extended Access Program on Lenalidomide Plus Dexamethasone in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Participated in CC-5013-MM021 for at Least 1 Year</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348528	Population
697	NCT02004275	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004275	Population
698	NCT00639054	Rigshospitalet, Denmark. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>The Molecular Characterization of Multiple Myeloma at Relapse</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00639054	Population
699	NCT00401843 / 2006-001904-36	Janssen Research & Development, LLC. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of the Safety and Efficacy of CNTO 328 and Bortezomib to Bortezomib Alone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401843	Population
700	NCT01351623	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Infusional Carfilzomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351623	Population
701	NCT04637269	Xinqiao Hospital of Chongqing. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy for the R/R Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637269	Intervention

702	NCT04150965	Multiple Myeloma Research Consortium. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Immuno-Oncology Drugs Elotuzumab, Anti-LAG-3 and Anti-TIGIT</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150965	Studienstatus
703	NCT01242930	Geron Corporation. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Open Label Study With Imetelstat to Determine Effect of Imetelstat in Patients w/ Previously Treated Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242930	Population
704	NCT00060203	Case Comprehensive Cancer Center. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Brostallicin in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060203	Population
705	NCT03031730	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing the Addition of KRT-232 (AMG 232) to Usual Chemotherapy for Relapsed Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031730	Population
706	NCT02519452 / 2015-001210-94	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519452	Population
707	NCT03439280	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of TAK-079 Administered Subcutaneously as a Single Agent in Participants With Relapsed/Refractory (r/r) Multiple Myeloma (MM)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439280	Studienstatus
708	NCT01329289	University of Pittsburgh. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>SOM230 LAR With Bortezomib and Dexamethasone for Refractory or Relapsed Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329289	Population
709	NCT03202628	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib Citrate, Pomalidomide, Dexamethasone, and Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202628	Population
710	NCT04295018	Peking Union Medical College Hospital. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of BCMA-directed CAR-T Cells Treatment in Subjects With r/r Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295018	Intervention
711	NCT04322292	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of BCMA-directed CAR-T Cells Treatment in Subjects With r/r Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322292	Intervention
712	NCT05083169 / 2020-004742-11	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib,</i>	Population

		<i>and Dexamethasone (DvD) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05083169	
713	NCT04721002	AbbVie. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Evaluate t(11;14) Status and BCL2 Expression in Adult Participants With Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04721002	Studienstatus
714	NCT05164250	Regeneron Pharmaceuticals. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Compassionate Use (CU) of REGN5458 for Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164250	Intervention
715	NCT03506360	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pembrolizumab, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506360	Intervention
716	NCT01087008 / 2009-017440-13	PETHEMA Foundation. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Zoledronic Acid in Patients With Multiple Myeloma and Asymptomatic Biochemical Relapse.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087008	Population
717	NCT02654990	SecuraBio. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Panobinostat/Bortezomib/Dexamethasone in Relapsed or Relapsed-and-refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654990	Population
718	NCT03622775	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622775	Studienstatus
719	NCT03711864	Peking Union Medical College Hospital. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of IM21 Car-t Cells in Patients With Recurrent or Refractory BCMA Positive Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711864	Intervention
720	NCT04519476	Oncotherapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Selinexor Treatment for Multiple Myeloma Patients Who Are Refractory to Lenalidomide-containing Therapy..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519476	Studienstatus
721	NCT00398515	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide and Temsirolimus in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398515	Population
722	NCT00719901	National Cancer Institute (NCI). 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Obatoclox and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719901	Population
723	NCT02368301	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Expanded Access Treatment Protocol CA204-143.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368301	Population
724	NCT00639002	Incyte Corporation. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Determine the Effect and Safety of an Oral Janus Kinase 2</i>	Population

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

		<i>(JAK2)-Inhibitor (Ruxolitinib; INBC018424) in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00639002	
725	NCT03191981	University of Leeds. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Pembrolizumab Cyclophosphamide and Lenalidomide for Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191981	Studienstatus
726	NCT04702425	Novartis Pharmaceuticals. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>VOB560-MIK665 Combination First in Human Trial in Patients With Hematological Malignancies (Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia, or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702425	Intervention
727	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination With Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03746652	Population
728	NCT05590377 / 2022-002169-14	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Modakafusp Alfa Together With Daratumumab Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05590377	Studienstatus
729	NCT03758417	Nanjing Legend Biotech Co.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of LCAR-B38M CAR-T Cells, a Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758417	Intervention
730	NCT05065047	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Belantamab Mafadotin Maintenance Therapy After Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Relapse Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05065047	Intervention
731	NCT01421927	University Hospital, Bordeaux. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide After Reduced-intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421927	Population
732	NCT04973605 / 2021-003614-39	BeiGene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 1b/2 Study of BGB-11417 in Monotherapy and in Various Combinations With Dexamethasone and Carfilzomib in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04973605	Studienstatus
733	NCT02971410	Wake Forest University Health Sciences. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Simvastatin in Overcoming Chemotherapy Resistance in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971410	Intervention
734	NCT01372540	M.D. Anderson Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Filanesib and Carfilzomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372540	
735	NCT03548207 / 2018-000121-32	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03548207	Intervention
736	NCT03277105 / 2017-000206-38	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277105	Population
737	NCT05493618	Hackensack Meridian Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pembrolizumab, Belantamab and Dexamethasone in Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05493618	Studienstatus
738	NCT00721734	Amgen. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721734	Population
739	NCT00002630	Mayo Clinic. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>High-Dose Melphalan, Total-Body Irradiation, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma in First Relapse.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002630	Population
740	NCT01832727 / 2013-001169-18	Amgen. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of Oprozomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832727	Population
741	NCT05219721	Chunrui Li. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of CAR-GPRC5D in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05219721	Intervention
742	NCT01686386 / 2010-018336-40	Gruppo Italiano Studio Linfomi. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Bendamustine, Lenalidomide and Low-dose Dexamethasone, for the Treatment of Patients With Relapsed Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686386	Population
743	NCT05243212	Sheba Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of CAR-BCMA, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05243212	Intervention
744	NCT02079519	Hoffmann-La Roche. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Avastin (Bevacizumab) in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079519	Population

745	NCT01365559	Oncotherapeutics. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Who Are Relapsed/Refractory to Bortezomib-containing Treatments.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365559	Population
746	NCT01892293	Adaptimmune. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>CT Antigen TCR-Engineered T Cells for Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892293	Intervention
747	NCT02572492 / 2013-003789-15	Henrik Gregersen. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Carfilzomib in Multiple Myeloma Relapsed After High-dose Melphalan With Autologous Stem Cell Support.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572492	Population
748	NCT03841565	Academic and Community Cancer Research United. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841565	Studienstatus
749	NCT02951819	Janssen Scientific Affairs, LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Evaluate Dara-CyBORd in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951819	Population
750	NCT02477891 / 2015-002993-19	Janssen Research & Development, LLC. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477891	Population
751	NCT01745588	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Autologous Stem Cell Transplant With Pomalidomide (CC-4047(r)) Maintenance Versus Continuous Clarithromycin/ Pomalidomide / Dexamethasone Salvage Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745588	Population
752	NCT02666209	Dana-Farber Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Early Patient Access Single Named Patient Program for the Use of Ulocuplumab for the Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666209	Studienstatus
753	NCT04649359 / 2020-004533-21	Pfizer. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>MagnetisMM-3: Study Of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One PI, One IMiD and One Anti-CD38 mAb.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649359	Intervention
754	NCT00352742	Attenuon. 2008. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of ATN-224 and Bortezomib in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00352742	Population
755	NCT00747877 / 2006-005890-24	Leeds Cancer Centre at St. James's University Hospital. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>High-Dose Melphalan and a Second Stem Cell Transplant or Low-Dose Cyclophosphamide in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma After Chemotherapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747877	Population

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

756	NCT02294357	Oncotherapeutics. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Weekly 70 mg/m2 Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Refractory to 27 mg/m2 Carfilzomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294357	Population
757	NCT04586426 / 2019-004124-38	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586426	Studienstatus
758	NCT03274219	bluebird bio. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of bb21217 in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274219	Intervention
759	2016-003094-18	Karyopharm Therapeutics Inc. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Selinexor Treatment of Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815	Intervention
760	NCT05266768	Huazhong University of Science and Technology. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Evaluate the Safety, Tolerance, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of IBI346.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05266768	Intervention
761	NCT01019174	Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hamatologie und Onkologie mbH. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone in Combination With Continuous Oral Cyclophosphamide Compared to Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone Combined With Single Cyclophosphamide Doses IV in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01019174	Population
762	NCT05139225	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of TTI-622 in Combination With Daratumumab Hyaluronidase-fihj in People With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05139225	Studienstatus
763	NCT00635024	Mayo Clinic. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Anti-thymocyte Globulin and Melphalan in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00635024	Population
764	NCT03492268	Bioray Laboratories. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy Evaluation of BCMA-CART for Treating Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492268	Population
765	NCT00165347	Dana-Farber Cancer Institute. 2007. ClinicalTrialsGOV: <i>Protein Tyrosine Kinases (PTK) in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165347	Population
766	NCT01116128	Fondazione EMN Italy Onlus. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Dasatinib in Combination With Melphalan and Prednisone to Treat Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116128	Population
767	NCT03871829 / 2018-004185-34	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab Retreatment in</i>	Studienstatus

		<i>Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871829	
768	NCT03755154 / 2018-004170-97	Institut de Recherches Internationales Servier. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of a New Intravenous Drug, Called S65487, in Patients With Acute Myeloid Leukemia, Non Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma or Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755154	Intervention
769	NCT03733717	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Chinese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733717	Population
770	NCT00424047	Celgene. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of CC-5013 Plus Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone in Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424047	Population
771	NCT03023527	PETHEMA Foundation. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Nivolumab Role in the Treatment of Patients With Refractory or Relapse Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023527	Studienstatus
772	NCT04557150 / 2020-002012-46	Hoffmann-La Roche. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of RO7425781 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (r/r MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04557150	Intervention
773	NCT00317798	University of Rochester. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Antithymocyte Globulin and Sirolimus in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317798	Population
774	NCT05302648	Hrain Biotechnology Co., Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>To Evaluate the Safety and Efficacy of Human Derived Anti-BCMA CAR-T Injection for Subjects With R/R MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05302648	Intervention
775	NCT02506959	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Panobinostat, Gemcitabine Hydrochloride, Busulfan, and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506959	Population
776	NCT00648739	Alexion Pharmaceuticals. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Dose Ranging Study of Samalizumab to Treat Relapsing or Refractory CLL or MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00648739	Population
777	NCT00743288	Oncotherapeutics. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan and Panobinostat (LBH589) for the Treatment of Patients With Recurrent Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743288	Population
778	NCT00047788	Genzyme, a Sanofi Company. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy Study of ZD6474 to Treat Multiple Myeloma Cancer.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047788	
779	NCT03782064	Dana-Farber Cancer Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Dendritic Cell (DC)/Myeloma Fusions in Combination With Nivolumab in Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782064	Intervention
780	NCT04176718	Andrew Yee, MD. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176718	Studienstatus
781	NCT04855929	Anaveon AG. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Evaluating Safety and Therapeutic Activity of ANV419 in Patients With Advanced Cancer and Multiple Myeloma..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855929	Intervention
782	NCT03601624	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide/Cyclophosphamide/Dexamethasone in Relapse Refractory Myeloma: Safety Profile in Mexicans.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601624	Studienstatus
783	NCT02986451	Sun Yat-sen University. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Clarithromycin, Lenalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02986451	Studienstatus
784	NCT00216697	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>An Extension Study to Provide Bortezomib to Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Previously Participated in a Bortezomib Phase I/II Study and Who May Benefit From Re-Treatment With or Continuation of Bortezomib Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216697	Population
785	NCT05431608	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of MCARH109 and MCARH125 in People With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05431608	Intervention
786	NCT04181827 / 2019-001413-16	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181827	Studienstatus
787	NCT00441168 / 2006-001709-27	Janssen-Cilag International NV. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Velcade (Bortezomib), Adriamycin Dexamethasone (PAD) or Vincristine Adriamycin Dexamethasone in Second Line Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441168	Population
788	NCT00742560 / 2007-006677-83	AbbVie (prior sponsor, Abbott). 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 1b/2, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742560	Population

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

789	NCT04150692	Washington University School of Medicine. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150692	Studienstatus
790	NCT02626481 / 2015-002221-19	University Hospital, Lille. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481	Population
791	NCT02182141	Boehringer Ingelheim. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>An Dose Escalation Study of BIBF 1120 Administered in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182141	Population
792	NCT03338972	Fred Hutchinson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Immunotherapy With BCMA CAR-T Cells in Treating Patients With BCMA Positive Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338972	Population
793	NCT02831686	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Test the Combination of Selinexor (KPT-330), Ixazomib, and Dexamethasone in Patients With Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831686	Studienstatus
794	NCT03770260	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib and Pevonedistat in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Come Back or Does Not Respond to Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770260	Studienstatus
795	NCT05497102	Samsung Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Re-induction Followed by the 2nd ASCT in Multiple Myeloma Patients Relapsed After the 1st ASCT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05497102	Population
796	NCT01695590	Prolexys Pharmaceuticals. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of PRLX 93936 in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695590	Population
797	NCT00511082	Otsuka Beijing Research Institute. 2008. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1 Study of OPB-31121 in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511082	Population
798	NCT03357952 / 2017-002611-34	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of JNJ-63723283, an Anti-programmed Death-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination With Daratumumab, Compared With Daratumumab Alone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357952	Population
799	NCT04178902 / 2018-003744-24	AbbVie. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of the Safety and Tolerability of ABBV-467 in Adult Participants With</i>	Intervention

		<i>Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178902	
800	NCT04549363	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Characterization of Corneal Epithelial Changes in Participants Treated With Belantamab Mafodotin.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549363	Intervention
801	NCT01484626	Loyola University. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Bendamustine, Wkly Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484626	Population
802	NCT00891033	University of Arkansas. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Panobinostat/Velcade in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891033	Population
803	NCT01217203	Innate Pharma. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Study on the Safety, Anti-tumor Activity and Pharmacology of IPH2101 Combined With Lenalidomide in Patients With Multiple Myeloma Experiencing a First or Second Relapse.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217203	Population
804	NCT03111992	Novartis Pharmaceuticals. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Single Agent CJM112, and PDR001 in Combination With LCL161 or CJM112 in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111992	Intervention
805	NCT01521533 / 2011-004651-40	TME Pharma AG. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>NOX-A12 in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521533	Population
806	NCT04727008	Sichuan University. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>CXCR4 Modified Anti-BCMA CAR T Cells for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727008	Intervention
807	NCT00243035	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Tipifarnib and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243035	Population
808	NCT02101944	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Wild-Type Reovirus in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101944	Population
809	NCT01301963	Case Comprehensive Cancer Center. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Filgrastim With or Without Plerixafor in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301963	Population
810	NCT00368121	Prof. Dr. Andreas Engert. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>EMMA-1 (Erbitux for Multiple Myeloma).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368121	Population
811	NCT02159365	Bristol-Myers Squibb. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Safety of Elotuzumab Administered Over Approximately 60 Minutes in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed or</i>	Population

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

		<i>Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159365	
812	NCT03017820	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>VSV-hIFNbeta-NIS With or Without Ruxolitinib Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, Acute Myeloid Leukemia, or T-cell Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017820	Population
813	NCT00814541 / 2005-000395-41	Cancer Trials Ireland. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>PAD. ICORG 05-01, VII.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814541	Population
814	NCT00415064	AEterna Zentaris. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I Study of Perifosine + Lenalidomide and Dexamethasone for Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415064	Population
815	NCT00793572	Fred Hutchinson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplant Followed by Donor Stem Cell Transplant and Bortezomib in Treating Patients With Newly Diagnosed High-Risk, Relapsed, or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00793572	Population
816	NCT03562169 / 2016-000905-35	University of Leeds. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>The Role of Ixazomib in Autologous Stem Cell Transplant in Relapsed Myeloma - Myeloma XII (ACCoRd).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562169	Population
817	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556332	Studienstatus
818	NCT00227682	OHSU Knight Cancer Institute. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Arsenic Trioxide, Thalidomide, Dexamethasone, and Ascorbic Acid in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00227682	Population
819	NCT02145715	Prof Jamie Cavenagh. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Velcade, Thalidomide, Dexamethasone and Panobinostat Treatment and Panobinostat Maintenance in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145715	Population
820	NCT00972959	University of Athens. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Effect of Combination of Bortezomib/Dexamethasone/Zoledronic Acid on Bone Disease in Patients With Multiple Myeloma Relapsed After 1-3 Prior Lines of Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972959	Population
821	NCT01301807	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Panobinostat and Carfilzomib in Treating Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301807	Population
822	NCT00560352	Bristol-Myers Squibb. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety Study of Dasatinib With Bortezomib (Velcade(r)) and Dexamethasone for Multiple Myeloma.</i>	Studienstatus

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

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560352	
823	NCT03520985	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Alternate Day Dosing of Pomalidomide in Patients With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520985	Studienstatus
824	NCT04414475	Karyopharm Therapeutics Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone in Participants With Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone in Participants With Triple-class Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04414475	Studienstatus
825	NCT01745640 / 2011-002081-20	University Hospital, Lille. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide and Dexamethasone Effects in Multiple Myeloma Patients With Del 17p or t (4;14).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745640	Population
826	NCT00928486	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Safety Confirmation Study on Lenalidomide With Dexamethasone In Japanese Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928486	Population
827	NCT04989140	Peking Union Medical College Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Pomalidomide, Oral Dexamethasone and Ixazomib in Patients With Relapsed MM Who Have Received Lenalidomide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04989140	Studienstatus
828	NCT00044018	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>CDC-501 Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044018	Population
829	NCT00531284	Amgen. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531284	Population
830	NCT01045681 / 2009-012359-91	Intergroupe Francophone du Myelome. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Bendamustine, Velcade and Dexamethasone in the Treatment of Elderly Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045681	Population
831	NCT00335348	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib and Dexamethasone as Treatment and Maintenance for Multiple Myeloma Relapse.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00335348	Population
832	NCT02569320	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>HDAC Inhibitor AR-42 and Pomalidomide in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569320	Studienstatus
833	NCT01054196	Weill Medical College of Cornell University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide Plus Melphalan as a Preparative Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Relapsed Multiple Myeloma: A Phase</i>	Population

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

		<i>1 / 2 Study.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054196	
834	NCT02426723	JW Pharmaceutical. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Study of CWP232291 in Relapsed or Refractory Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426723	Studienstatus
835	NCT00765102	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Trial of Romidepsin and Bortezomib for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765102	Population
836	NCT02372240	Vivolut AB. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of VLX1570 and Dexamethasone in Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372240	Studienstatus
837	NCT03411031	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Elotuzumab Plus Lenalidomide (Elo/Rev) for Serologic Relapse/Progression While on Lenalidomide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411031	Population
838	NCT01460420	European Myeloma Network. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Sequential Trial on Reduced Intensity Conditioning (RIC) Allogeneic Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460420	Population
839	NCT00806065	CASI Pharmaceuticals, Inc. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of ENMD-2076 in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806065	Population
840	NCT04083898	Washington University School of Medicine. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Isatuximab, Bendamustine, and Prednisone in Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083898	Studienstatus
841	NCT00231166	Novartis Pharmaceuticals. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety, Efficacy, Dose-finding Study of a Monoclonal Antibody in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00231166	Population
842	NCT02697344	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>R-(-)-Gossypol Acetic Acid With Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Symptomatic Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697344	Population
843	NCT00858234	Merck Sharp & Dohme LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I Study of MK-0683 in Combination With Bortezomib in Participants With Multiple Myeloma (MK-0683-098).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858234	Population
844	NCT04521335	University of Utah. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Disulfiram and Copper Gluconate in Patients With Treatment-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04521335	Intervention
845	NCT03288493	Poseida Therapeutics, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>P-BCMA-101 Tscm CAR-T Cells in the Treatment of Patients With Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288493	Intervention

846	NCT00884546	Bristol-Myers Squibb. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Multiple Ascending Dose (MAD) Combination in Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884546	Population
847	NCT00857324 / 2008-000646-32	Tiziana Marangon. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Vorinostat Plus Melphalan and Prednisone (Zmp) in Advanced, Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857324	Population
848	NCT03399539	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Venetoclax, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399539	Studienstatus
849	NCT00304590	Symphony Evolution, Inc. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of XL999 in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304590	Population
850	NCT02082977 / 2013-001585-42	GlaxoSmithKline. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK2816126 in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma, Transformed Follicular Lymphoma, Other Non-Hodgkin's Lymphomas, Solid Tumors and Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082977	Population
851	NCT03180853	Janssen Scientific Affairs, LLC. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Multiple Myeloma Patient Registry.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180853	Studienstatus
852	NCT02948283	City of Hope Medical Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Metformin Hydrochloride and Ritonavir in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02948283	Intervention
853	NCT03218163	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>MEDI-551 as Maintenance Therapy After Allogeneic Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218163	Intervention
854	NCT02400242	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of ACY-241 Alone and in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400242	Studienstatus
855	NCT00546780	Bristol-Myers Squibb. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Tanespimycin (KOS-953) in Patients With Multiple Myeloma in First Relapse.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546780	Population
856	NCT03715478	Canadian Myeloma Research Group. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Multi-Center Study of GSK2857916 in Combination With Pomalidomide and Dex.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715478	Studienstatus
857	NCT01720875 / 2011-005361-20	University of Leeds. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Vorinostat, Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma (MUKFour).</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01720875	
858	NCT01239797 / 2010-020347-12	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239797	Population
859	NCT01727778 / 2012-001893-27	Patrys Ltd.. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Preliminary Efficacy Study of the Antibody PAT-SM6 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727778	Population
860	NCT05556798	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Belantamab Mafodotin and Nirogacestat in People With Multiple Myeloma That Has Not Responded to Treatment or Has Come Back After Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05556798	Intervention
861	NCT01330173	National Cancer Institute (NCI). 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Vismodegib After Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk First Remission or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01330173	Population
862	NCT02064387 / 2013-004549-18	GlaxoSmithKline. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of GSK2857916.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064387	Population
863	NCT02115035	University of Arkansas. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>A Single Agent Study to Evaluate the Overall Response Rate, Safety and Tolerability of Orally Administered Vemurafenib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115035	Population
864	NCT03322735	Henan Cancer Hospital. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of BCMA CAR-T in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322735	Studienstatus
865	NCT01396200	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Cyclophosphamide and Pulse Dexamethasone With Rapamycin or Hydroxychloroquine.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396200	Population
866	NCT01711528	National Cancer Institute (NCI). 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Dinaciclib, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711528	Population
867	NCT04184050	Harpoon Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 1 Open-label, Multicenter, Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and PK of HPN217 in Patients With R/R MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184050	Intervention
868	NCT04579523	Fred Hutchinson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>²¹¹At-OKT10-B10 and Fludarabine Alone or in Combination With Cyclophosphamide and</i>	Population

		<i>Low-Dose TBI Before Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory High-Risk Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04579523	
869	NCT02135406	University of Pennsylvania. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>CART-19 for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406	Population
870	NCT02514239 / 2014-004896-22	Boehringer Ingelheim. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I Dose Escalation of i.v. BI 836909 Monotherapy in Last Line Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514239	Intervention
871	NCT00083876	University of Arkansas. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>D.T. PACE Versus High Dose Melphalan and Autologous Transplant in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083876	Population
872	NCT03763370	GlaxoSmithKline. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Expanded Access Request Program for Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763370	Intervention
873	NCT01177683	Sherif Farag, MB, BS. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Bendamustine in Combination With Bortezomib and Pegylated Liposomal Doxorubicin for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177683	Population
874	NCT02177682	Novartis Pharmaceuticals. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Afiyersertib Monotherapy in Japanese Relapsed Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02177682	Population
875	NCT01537861	Washington University School of Medicine. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Filgrastim in Treating Patients With Bortezomib-, Carfilzomib-, or IMiD-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537861	Population
876	NCT01183949	Astex Pharmaceuticals, Inc. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Effect of AT7519M Alone and AT7519M Plus Bortezomib in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183949	Population
877	NCT02158702	National University Hospital, Singapore. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Toxicity Study of Pomalidomide and Dexamethasone in Patients Who Have Relapsed After Exposure to Lenalidomide and Bortezomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158702	Studienstatus
878	NCT02633059	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Idasanutlin, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633059	Studienstatus
879	NCT00962507	City of Hope Medical Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962507	Population

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

880	NCT04302324	Weill Medical College of Cornell University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase II Study of Daratumumab, Clarithromycin, Pomalidomide And Dexamethasone (D-ClaPd) In Multiple Myeloma Patients Previously Exposed to Daratumumab.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302324	Population
881	NCT00080405	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Repeat-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bortezomib in Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080405	Population
882	NCT02057640	Jason Valent. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>MLN9708 (Ixazomib) in Combination With Panobinostat and Dexamethasone in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057640	Population
883	NCT05308875	Bioray Laboratories. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety Evaluation of PD1-BCMA-CART.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05308875	Intervention
884	NCT03875495	Genenta Science. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase III Study Evaluating Temferon in Multiple Myeloma Patients With Early Relapse After Front Line Therapy (TEM-MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875495	Intervention
885	NCT00111748	University of Arkansas. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>UARK 2005-01 Study of Velcade, Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) With or Without Adriamycin(r) in Relapsed/Refractory Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111748	Population
886	NCT00581919	University of Wisconsin, Madison. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Ph 2 Bortezomib, Dexamethasone, + Doxorubicin With ALCAR for Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581919	Population
887	NCT00508209 / 2006-007022-64	Nordic Myeloma Study Group. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib and High-dose Melphalan at Myeloma Relapse.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00508209	Population
888	NCT02046915 / 2013-003678-29	University Hospital Tuebingen. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Multicenter, Open-label, Single Arm Clinical Study of Pomalidomide and dexamethasonE and Cyclophosphamide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046915	Population
889	NCT00056160	Celgene. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>CC-5013 Plus Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone in Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00056160	Population
890	NCT02431208	Hoffmann-La Roche. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431208	Studienstatus

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

891	NCT03752541	Bioray Laboratories. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety Evaluation of BCMA-UCART</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752541	Population
892	NCT02036502 / 2013-003512-44	Merck Sharp & Dohme LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Standard of Care Treatments in Participants With Multiple Myeloma (MK-3475-023/KEYNOTE-023)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036502	Population
893	NCT02504359	OHSU Knight Cancer Institute. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy and Donor Stem Cell Transplant Followed by Ixazomib Citrate Maintenance Therapy in Treating Patients With Relapsed High-Risk Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504359	Population
894	NCT02157636	Constellation Pharmaceuticals. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 1 Study Evaluating CPI-0610 in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157636	Population
895	NCT01464112 / 2011-001001-27	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Dose Escalation Study of the Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) JNJ 26481585 in Combination With VELCADE (Bortezomib) and Dexamethasone for Patients With Relapsed Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464112	Population
896	NCT00991562	ImmunoGen, Inc. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>IMGN901 in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991562	Population
897	NCT03311828	City of Hope Medical Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Copper 64Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311828	Population
898	NCT05182073	Fate Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>FT576 in Subjects With Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05182073	Studienstatus
899	NCT01428492	Novartis. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Ph 1b Study to Evaluate GSK2110183 in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428492	Population
900	NCT04412889	Hebei Yanda Ludaopei Hospital. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of BCMA/CD19 Dual-Target CAR-T Cell Immunotherapy for Relapsed or Refractory MM</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412889	Intervention
901	NCT01248923	Array Biopharma, now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of ARRY-520 and Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01248923	Population
902	NCT03168438	GlaxoSmithKline. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Letetresgene</i>	Intervention

		<i>Autoleucl Engineered T Cells Alone and in Combination With Pembrolizumab in NY-ESO-1 Positive Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168438	
903	NCT01435720	Senesco Technologies, Inc. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Tolerability Study of SNS01-T in Relapsed or Refractory B Cell Malignancies (Multiple Myeloma, B Cell Lymphoma, or Plasma Cell Leukemia (PCL)).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435720	Population
904	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589222	Population
905	NCT04603872	Zhejiang University. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>CAR-T Cells Combined With Dasatinib for Patients With Relapsed and/or Refractory B-cell Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04603872	Intervention
906	NCT02761187	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>An Observational Study of Presentation, Treatment Patterns, and Outcomes in Multiple Myeloma Participants.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761187	Population
907	NCT03215524	Canadian Myeloma Research Group. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215524	Population
908	NCT04361851	Wake Forest University Health Sciences. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Dara-Pembro for Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361851	Studienstatus
909	NCT02235740	Novartis. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Conducted in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM); to Determine Dose of Afulsertib in Combination With Carfilzomib (Part 1) and to Investigate the Safety, Pharmacokinetic and Clinical Activity of the Combination Compared With Carfilzomib Alone (Part 2).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02235740	Population
910	NCT00193557	SCRI Development Innovations, LLC. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Weekly Bortezomib (Velcade) in the Treatment of Patients With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193557	Population
911	NCT04392037 / 2019-004604-35	Amsterdam UMC, location VUmc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Iberdomide Combined With Low-dose Cyclophosphamide and Dexamethasone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04392037	Studienstatus
912	NCT00089453	University of Arkansas. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of KIR-Ligand Mismatched Haplo-Identical Natural Killer Cells Transfused Before Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089453	Population
913	NCT00079716	Seagen Inc. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of SGN-40 in Patients With Refractory or Recurrent Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079716	
914	NCT01234974	Milton S. Hershey Medical Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>IGF-1 Inhibitor Pasireotide Lar in Combination With the m-TOR Inhibitor Everolimus.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234974	Population
915	NCT01445587	GlaxoSmithKline. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of GSK2110183 in Subjects With Proteasome Inhibitor Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445587	Population
916	NCT02160951	Novartis Pharmaceuticals. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation Study of LGH447 in Japanese Patients With Relapsed and/or Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160951	Population
917	NCT00560391	Bristol-Myers Squibb. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Dasatinib in Combination With Revlimid (and Dexamethasone).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560391	Population
918	NCT00063726	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of PS-341 Given to Patients With Multiple Myeloma Who Experienced Progressive Disease After Receiving Dexamethasone in M34101-039.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063726	Population
919	NCT01352338	UMC Utrecht. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Revlimid, Endoxan, Prednison Evaluation After Prior Revlimid Treatment (REPEAT).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352338	Population
920	NCT03605056	Peng Liu. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 2 Trial of Chidamide-Lenalidomide-Dexamethasone(CRD) Regimen in R/R MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605056	Studienstatus
921	NCT00406978	Silvio Aime. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan, Prednisone, Thalidomide and Defibrotide in Relapsed Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406978	Population
922	NCT01053949 / 2009-013319-36	University Hospital, Lille. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>IFM2009-02-Pomalidomide and Dexamethasone Phase 2 Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053949	Population
923	NCT05393024	Fondazione EMN Italy Onlus. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Observational Study in Patient With MMRR Treated With Belantamab Mafotidine on Monotherapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05393024	Intervention
924	NCT01432600	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide in Combination With High Dose Dexamethasone and Oral Cyclophosphamide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432600	Population
925	NCT05555329	Maarten Seefat. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Alternative Dosing Scheme of Pomalidomide 4 mg Every Other Day Versus Pomalidomide 2 mg and 4 mg Every Day; the POMAlternative Study.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05555329	
926	NCT04186052	PersonGen BioTherapeutics (Suzhou) Co., Ltd.. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Trial of BCMA CAR T Cell Infusion in Patients With BCMA-positive r/r Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04186052	Intervention
927	NCT02998047	Actinium Pharmaceuticals. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I Study of Lintuzumab-Ac225 in Patients With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998047	Intervention
928	NCT02773030 / 2016-000860-40	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Determine Dose, Safety, Tolerability, Drug Levels, and Efficacy of CC-220 Monotherapy, and in Combination With Other Treatments in Participants With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02773030	Studienstatus
929	NCT01241292	Bristol-Myers Squibb. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Japanese Study of BMS-901608 (Elotuzumab) in Combination With Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241292	Population
930	NCT00693433	National Cancer Institute (NCI). 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Temsirolimus and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00693433	Population
931	NCT01129193	Amir Mortazavi. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>AR-42 in Treating Patients With Advanced or Relapsed Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129193	Population
932	NCT02856438	Bristol-Myers Squibb. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Early Patient Access Treatment Use Protocol CA204-220.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856438	Studienstatus
933	NCT05270928	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Evaluate the Safety, Tolerance, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of IBI346#CIBI346Y001#.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05270928	Intervention
934	NCT03150316	Chong Kun Dang Pharmaceutical. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>CKD-581 + Lenalidomide + Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150316	Studienstatus
935	NCT03051841	Chong Kun Dang Pharmaceutical. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>CKD-581 + Bortezomib + Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051841	Intervention
936	NCT03506802	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>TCR Genetically Engineered PBMC and PBSC After Melphalan Conditioning Regimen in Treating Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i>	Studienstatus

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506802	
937	NCT01772719	University of Louisville. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Overcoming Chemotherapy Resistance In Refractory Multiple Myeloma With Simvastatin and Zoledronic Acid.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772719	Population
938	NCT03940833	Asclepius Technology Company Group (Suzhou) Co., Ltd.. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Research of Adoptive BCMA CAR-NK Cells on Relapse/Refractory MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03940833	Intervention
939	NCT00103506 / 2004-001842-34	Janssen Research & Development, LLC. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of DOXIL/CAELYX (Pegylated Liposomal Doxorubicin) and VELCADE (Bortezomib) or VELCADE Monotherapy for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103506	Population
940	NCT05393804	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Whether Ide-cel (bb2121) Can Be Made From People With Multiple Myeloma Who Have Had a Hematopoietic Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05393804	Intervention
941	NCT00732641	Merck Sharp & Dohme LLC. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Peginterferon a-2b as a Maintenance Therapy in Participants With Multiple Myeloma Who Responded to Induction Therapy (P01972-AM7).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732641	Population
942	NCT04243109	Maimónides Biomedical Research Institute of Córdoba. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Pomalidomide, Oral Dexamethasone and Very Low-dose Cyclophosphamide in Patients With Refractory Multiple Myeloma Who Have Received Lenalidomide and Bortezomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04243109	Studienstatus
943	NCT00445068	Novartis Pharmaceuticals. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety of LBH589B in Adult Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445068	Population
944	NCT03582033	Seagen Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Safety Study of SEA-BCMA in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582033	Studienstatus
945	NCT02315157	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315157	Population
946	NCT04328662	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ninlaro Intensive Drug Monitoring Protocol.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04328662	Population
947	NCT05438394	Peking University People's Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Study of Safety and Tolerability of Melphalan Hydrochloride for R/R MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05438394	Studienstatus

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

948	NCT03145181 / 2016-002122-36	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04557098	Intervention
949	NCT00689507	Applied Molecular Evolution. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I Safety Study of LY2127399 in Combination With Bortezomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689507	Population
950	NCT01174082	M.D. Anderson Cancer Center. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Trial of ID-Specific Donor Vaccinated Lymphocyte Infusion for Patients With Myeloma Relapsing or Failing to Achieve a Complete Remission After an Allogenic Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174082	Population
951	NCT05203003	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Prospective Evaluation of the Prognostic Impact of Measurable Residual Disease (MRD) Within a Phase III Study Comparing a Fixed Duration Therapy Versus Continuous Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Requiring a First Salvage Treatment..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05203003	Studienstatus
952	NCT00821249	Pfizer. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of ARRY-520 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821249	Population
953	NCT04824794	Genmab. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>GEN3014 Safety Trial in Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04824794	Intervention
954	NCT02970747	iOMEDICO AG. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Non-interventional Study of Kyprolis(r) in Combination With Revlimid(r) and Dexamethasone or Dexamethasone Alone or in Combination With Darzalex(r) and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970747	Studienstatus
955	NCT00861510	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Pilot Study of the Safety and Activity of Escalating Doses of ON 01910.Na in Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma, Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Related Lymphoid Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861510	Population
956	NCT04513639	Oslo University Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNAANT) Study.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513639	Population
957	NCT03145181 / 2016-002122-36	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA*CD3 Bispecific Antibody, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i>	Intervention

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145181	
958	NCT01457417	Leap Therapeutics, Inc. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of DKN-01 in Multiple Myeloma or Advanced Solid Tumors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457417	Population
959	NCT00431990	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I/II Trial of Romidepsin (Depsipeptide) and Bortezomib in Patients With Relapsed Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431990	Population
960	NCT03399799 / 2017-002400-26	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399799	Intervention
961	NCT05578625	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>ctDNA Methylation Sequencing for Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05578625	Intervention
962	NCT00602511 / 2007-001292-11	Nordic Myeloma Study Group. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Thalidomide Versus Bortezomib in Melphalan Refractory Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602511	Population
963	NCT00361088	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>A Combination of Zarnestra With Velcade for Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00361088	Population
964	NCT00619684	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide in Treating Patients With Progressive or Recurrent Multiple Myeloma After a Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619684	Population
965	NCT03271632	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Multi-CAR T Cell Therapy in the Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271632	Intervention
966	NCT04855136 / 2020-003248-10	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of bb2121 (Ide-cel) Combinations in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855136	Studienstatus
967	NCT00063791	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2007. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Assess Two Different Strategies of Combining Dexamethasone and VELCADE.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063791	Population
968	NCT01695330	Oncotherapeutics. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Subcutaneous (SC) Bortezomib-Regimens for Patients With RR MM Failing Prior IV Bortezomib-Containing Regimens.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695330	Population
969	NCT00179647	Celgene Corporation. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Expanded Access Program: Lenalidomide With or Without</i>	Population

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

		<i>Dexamethasone In Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179647	
970	NCT00514137	National Cancer Institute (NCI). 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Sunitinib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514137	Population
971	NCT00005834	Southwest Oncology Group. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>S9922 Combination Chemo Plus Filgrastim With or Without Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005834	Population
972	NCT03184194	Amsterdam UMC, location VUmc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184194	Population
973	NCT00599495	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Matched Unrelated Donor Stem Cell Transplantation (MUD-SCT) After Dose-reduced Conditioning for Patients With Multiple Myeloma and Relapse After Autologous SCT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00599495	Population
974	NCT02481934	Joaquín Martínez López, MD, PhD. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Trial of Expanded and Activated Autologous NK Cells to Treat Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481934	Population
975	NCT00457782	Kyowa Hakko Kirin UK, Ltd.. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I Safety, PK and PD Study of KW-2478 in Patients With Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukaemia or B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457782	Population
976	NCT00499239	Gilead Sciences. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>A Trial of GS-9219 in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499239	Population
977	NCT02751255 / 2015-003862-10	Amsterdam UMC, location VUmc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab in Combination With ATRA.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751255	Population, Studienstatus
978	NCT02336386	Beijing Chao Yang Hospital. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>CDD Plus Bortezomib or CDD in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With Extramedullary Plasmacytoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336386	Population
979	NCT02215967	National Cancer Institute (NCI). 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of T Cells Targeting B-Cell Maturation Antigen for Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215967	Population
980	NCT02578121	University of Arkansas. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>UARK 2015-03 A Phase II Trial of a Novel Proteasome/IMiD Combination.</i>	Studienstatus

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578121	
981	NCT00580372	University of Arkansas. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>UARK 89-001 Phase II Study of Intensive "TOTAL THERAPY" For Untreated or Minimally Treated Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580372	Population
982	NCT03019666	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ph I Trial of NAM NK Cells and IL-2 for Adult Pts With MM and NHL.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019666	Intervention
983	NCT04135079	Mario Boccadoro. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Immune Profiling in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135079	Population
984	NCT01592370 / 2018-001030-17	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592370	Population
985	NCT03379584	Seagen Inc. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Safety Study of SGN-CD48A in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379584	Intervention
986	NCT03352765	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I Study of Bendamustine and Melphalan Conditioning and Autologous Stem Cell Transplantation for Treatment of Multiple Myeloma and Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma in Elderly Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352765	Population
987	NCT00555100	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety Study of Lenalidomide With and Without Dexamethasone in Japanese Subjects With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555100	Population
988	NCT04879043	Heidelberg Pharma AG. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Assess Safety of HDP-101 in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879043	Intervention
989	NCT03336073	PETHEMA Foundation. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336073	Population
990	NCT00399867	Ludwig-Maximilians - University of Munich. 2006. ClinicalTrialsGOV: <i>Simvastatin as Inhibitor of Cell Adhesion Mediated Drug Resistance in Patients With Refractory Multiple Myeloma..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00399867	Population
991	NCT05016778	Zhejiang University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of CAR-T Cells Targeting GPRC5D in the Treatment of r/r Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05016778	Intervention
992	NCT02092922 / 2014-001051-23	Pfizer. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 2 Trial of Filanesib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i>	Population

		(AfFIRM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092922	
993	NCT03994705	Cartesian Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Descartes-11 in Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994705	Studienstatus
994	NCT00004072	Case Comprehensive Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>O6-benzylguanine And Carmustine in Treating Patients With Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004072	Population
995	NCT00083460	University of Arkansas. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Combination PS-341 and Thalidomide in Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083460	Population
996	NCT00256776 / 2005-001628-35	European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>MMVAR - Velcade: Study of Velcade for the Treatment of Myeloma Patients After Autologous Transplantation</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00256776	Population
997	NCT00083681	University of Arkansas. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>DCEP in Combination With Thalidomide as Salvage Therapy for Post Transplantation Relapse</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083681	Population
998	NCT03515915	University Hospital, Montpellier. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Use Lay Language. HA Score to Identify Myeloma Patients Who Could Benefit From HDACi Treatment</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515915	Studienstatus
999	NCT01524445	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Retrospective Survey of Re-treatment With Bortezomib</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524445	Population
1000	NCT05594797	Hrain Biotechnology Co., Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Human BCMA Targeted T Cells Injection(BCMA CAR-T)for Subjects With R/R MM</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05594797	Intervention
1001	NCT00918333	Mayo Clinic. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918333	Population
1002	NCT03117361	PharmaMar. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Trial of Plitidepsin (Aplidin(r)) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients Double Refractory to Bortezomib and Lenalidomide</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117361	Population
1003	NCT01754402	Cristina Gasparetto. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Bendamustine + Pomalidomide + Dex in R/R Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754402	Population
1004	NCT01949532	Amgen. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of the Pharmacokinetics and Safety of Carfilzomib in Patients</i>	Population

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

		<i>With Multiple Myeloma and Renal Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949532	
1005	NCT05228470	Pfizer. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>MagnetisMM-8: Study Of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Chinese Participants With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228470	Intervention
1006	NCT01602224	Eli Lilly and Company. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Tabalumab (LY2127399) in Participants With Previously Treated Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602224	Population
1007	NCT00908232 / 2007-001462-33	Janssen-Cilag International NV. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Treatment With Velcade (Bortezomib) Plus Dexamethasone (VD) or VD Plus Cyclophosphamide or VD Plus Lenalidomide in Patients With Multiple Myeloma Stabilized After 4 Cycles of VD.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908232	Population
1008	NCT01233895	Sanofi. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of AVE1642 Anti-IGF1R Monoclonal Antibody in Patients With Advanced Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233895	Population
1009	NCT00999414	University of Arkansas. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>UARK 2009-32 Compassionate Use Study of Carfilzomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00999414	Population
1010	NCT01326702	National Cancer Institute (NCI). 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702	Population
1011	NCT00112879	The Cleveland Clinic. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Arsenic Trioxide, Ascorbic Acid, Dexamethasone, and Thalidomide in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112879	Population
1012	NCT00112723	National Cancer Institute (NCI). 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112723	Population
1013	NCT04136756	Nektar Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136756	Studienstatus
1014	NCT01801436	Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>A Post-Approval Pharmacokinetic Study of Bortezomib in Participants With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801436	Population
1015	NCT02114502	M.D. Anderson Cancer Center. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib/SAHA Combined With High-Dose Gemcitabine/Busulfan/Melphalan With Autologous Stem Cell Transplant in Myeloma.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114502	
1016	NCT01002248	AEterna Zentaris. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Assessment of Efficacy and Safety of Perifosine, Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002248	Population
1017	NCT03524235	Noah Merin. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Haploidentical Stem Cell Transplant With Prophylactic Natural Killer DLI for Lymphoma, Multiple Myeloma, and CLL.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03524235	Studienstatus
1018	NCT00358020	University of Turin, Italy. 2006. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan, Prednisone, Thalidomide And Bortezomib In Advanced And Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358020	Population
1019	NCT01025206	BioInvent International AB. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of a Human Anti-Intercellular Adhesion Molecule-1 Monoclonal Antibody, in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025206	Population
1020	NCT04004338	Black Sea Hematology Association. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib in Combination for the Treatment of RR MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004338	Population
1021	NCT02726581 / 2015-005699-21	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Pomalidomide and Dexamethasone Combinations in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726581	Studienstatus
1022	NCT02546167	University of Pennsylvania. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>CART-BCMA Cells for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546167	Intervention
1023	NCT03687125 / 2018-001907-35	Mundipharma-EDO GmbH. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Tinostamustine Conditioning and Autologous Stem Cell.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03687125	Population
1024	NCT01985126 / 2013-000752-18	Janssen Research & Development, LLC. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>An Efficacy and Safety Study of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor [PI] and Immunomodulatory Drug [IMiD]) or Are Double Refractory to a PI and an IMiD.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985126	Population
1025	NCT00726869	Abbott. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 1/2, Multi-center, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab(Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) and Bortezomib in Subjects With Multiple Myeloma Following One to Three Prior Therapies..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726869	Population
1026	NCT03549442	University of Pennsylvania. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Up-front CART-BCMA With or Without huCART19 in High-risk Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549442	Population
1027	NCT05288062	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV:	Studienstatus

		<i>Immunomodulatory Drugs (Lenalidomide With or Without Pomalidomide) in Combination With a Corticosteroid Drug (Dexamethasone) for the Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05288062	
1028	NCT00420849 / 2006-002517-12	Celgene Corporation. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>A Multicentre, Single-arm, Open-label Safety Study of Lenalidomide Plus Dexamethasone in Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420849	Population
1029	NCT00193544	SCRI Development Innovations, LLC. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Arsenic Trioxide and Thalidomide in the Treatment of Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193544	Population
1030	NCT02797041	IRCCS Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib as First Salvage Therapy for Myeloma Patients Previously Exposed to Bortezomib as Initial Treatment..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797041	Population
1031	NCT02075996	iOMEDICO AG. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Non-interventional Study With Pomalidomide (Imnovid(r)).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075996	Population
1032	NCT00477815	Mayo Clinic. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Rituximab, Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Melphalan, and Autologous Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477815	Population
1033	NCT01677858	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Weekly Carfilzomib in Combination With Dexamethasone for Progressive Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677858	Population
1034	NCT03288974	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Post Marketing Surveillance on Safety Evaluation of POMALYST(r) (Pomalidomide) Treatment of Multiple Myeloma in Korea.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288974	Studienstatus
1035	NCT00003153	Eastern Cooperative Oncology Group. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Biological Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Recurred Following Bone Marrow Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003153	Population
1036	NCT00722566	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Subcutaneous and Intravenous VELCADE in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722566	Population
1037	NCT00573391	University of Arkansas. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Multiple Myeloma Patients Relapsing or Progressing After Autologous Transplantation on Total Therapy 2.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573391	Population
1038	NCT04661137	Hackensack Meridian Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Selinexor, in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple</i>	Studienstatus

		<i>Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04661137	
1039	NCT00182663	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Thalidomide, Dexamethasone, and Clarithromycin in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00182663	Studienstatus
1040	NCT05238311	Pfizer. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pre-approval Single-patient Expanded Access for Elranatamab (PF-06863135).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05238311	Intervention
1041	NCT00054353	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Reduced-Intensity Conditioning Followed By Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054353	Population
1042	NCT03713294	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Dexamethasone, Elotuzumab, and Pomalidomide in Treating Patients With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713294	Studienstatus
1043	NCT01526694	Azienda Ospedaliera di Bolzano. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Trial Designed to Determine Efficacy and Safety of Bendamustine+Dexamethasone+Thalidomide in R/R MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526694	Population
1044	NCT00003885	Our Lady of Mercy Medical Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Arsenic Trioxide in Treating Patients With Recurrent or Refractory Acute Leukemia, Chronic Myeloide Leukemia, Myelodysplasia, Lymphoma, or Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003885	Population
1045	NCT03375567	Yale University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Global Response Assessment by Advanced Imaging and Myeloma Lesion Biopsies During Induction Therapy of Multiple Myeloma With Carfilzomib Lenalidomide Dexamethasone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375567	Population
1046	NCT00093028	University of Arkansas. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Bortezomib and Revlimid(tm) for Patients Relapsing or Progressing on Total Therapy II.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093028	Population
1047	NCT02649790	Karyopharm Therapeutics Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of KPT-8602 in Participants With Relapsed/Refractory Cancer Indications.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649790	Studienstatus
1048	NCT00612716	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Previously Treated Lymphoma, Multiple Myeloma, or Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612716	Population
1049	NCT01010243	University of Regensburg. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Third-line Therapy of Multiple Myeloma a Prospective</i>	Population

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

		<i>Phase I /II Trial.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010243	
1050	NCT00327249	AmpliMed Corporation. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy Study of Imexon for Treatment of Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327249	Population
1051	NCT00950768	Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan 200 mg/m2 Versus Melphalan 100 mg/m2 in Newly Diagnosed Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950768	Population
1052	NCT05346809	Divaya Bhutani. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Isatuximab During Stem Cell Collection and Transplant in Patients With Multiple Myeloma and Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05346809	Population
1053	NCT02212262	Attaya Suvannasankha. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Role of Osteocytes in Myeloma Bone Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212262	Population
1054	NCT00440479	Janssen-Cilag B.V.. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>ADVANCE: An Observational Study To Determine Bortezomib Safety and Effectiveness at First Relapse After Participation In First Line HOVON-49/50 Clinical Studies..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440479	Population
1055	NCT03428373	Lawson Health Research Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Rivaroxaban or Aspirin As Thromboprophylaxis in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428373	Population
1056	NCT00335647	Immune Control. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Fluphenazine in Treating Patients With Refractory Advanced Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00335647	Population
1057	NCT00998049	Mayo Clinic. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Plerixafor in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and Planning to Undergo Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998049	Intervention
1058	NCT01454297	Multiple Myeloma Research Foundation. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Relating Clinical Outcomes in Multiple Myeloma to Personal Assessment of Genetic Profile.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454297	Population
1059	NCT00615589	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Stem Cell Transplantation To Treat High Risk Multiple Myeloma With Reduced Toxicity Myeloablative Conditioning Regimen.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615589	Population
1060	NCT00718419	Eli Lilly and Company. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study for Patients That Have Been Previously Been Treated in Waldenstrom's Macroglobulinemia or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718419	Population

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

1061	NCT03773107	Wake Forest University Health Sciences. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>LCI-HEM-MYE-CRD-004 (MMRC-073 CARJAK): Study of CRD for Carfilzomib-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773107	Studienstatus
1062	NCT01450215 / 2010-021857-38	Karolinska University Hospital. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Randomized Trial Comparing Lenalidomide With Low Dose Dexamethasone Versus Lenalidomide in Second Line Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01450215	Population
1063	NCT04887259	Lava Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Trial of LAVA-051 in Patients With Relapsed/Refractory CLL, MM, or AML.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04887259	Population
1064	NCT04614636	Fate Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>FT538 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614636	Studienstatus
1065	NCT03173430	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173430	Intervention
1066	NCT00003603	Riverside Haematology Group. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy Plus Steroid Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003603	Population
1067	NCT00470093	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Interferon Alfa and Interleukin-6 in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470093	Population
1068	NCT00083902	University of Arkansas. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Dexamethasone or Dexamethasone in Combination With Thalidomide as Salvage Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083902	Population
1069	NCT01177371	Case Comprehensive Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>High-Dose Busulfan and High-Dose Cyclophosphamide Followed By Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, Multiple Myeloma, or Recurrent Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177371	Population
1070	NCT00522392	National Cancer Institute (NCI). 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib and Dexamethasone With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Dexamethasone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00522392	Population
1071	NCT03792620	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab Intensified Treatment to Eligible MM New Patients CTD-Dara</i>	Population

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

		<i>Induction, Follow by Dara Consolidation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03792620	
1072	NCT00051116	Celgene Corporation. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase II Study of Continuous Versus Syncopated Dosing of CC-5013 for the Treatment of Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051116	Population
1073	NCT00366106	Accelerated Community Oncology Research Network. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Alternative Schedule of Velcade/Dexamethasone Plus Doxil for Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00366106	Population
1074	NCT00017433	CTI BioPharma. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Arsenic Trioxide in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017433	Population
1075	NCT01101594	Gilead Sciences. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of hLL1-DOX (Milatuzumab-Doxorubicin Antibody-Drug Conjugate) in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101594	Population
1076	NCT03457142	Roswell Park Cancer Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Abatacept, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Resistant to Chemotherapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457142	Population
1077	NCT00725634	AVEO Pharmaceuticals, Inc. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I Dose-Escalation Study in Advanced Solid Tumors, Lymphomas or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725634	Population
1078	NCT02658929	Celgene. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of bb2121 in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658929	Intervention
1079	NCT00555906 / 2010-022515-20	Pfizer. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>An Investigational Drug, Palbociclib (PD-0332991), Is Being Studied In Combination With Velcade And Dexamethasone In Patients With Multiple Myeloma. Patients Must Have Received Prior Treatment For Multiple Myeloma..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555906	Population
1080	NCT03530683	Pfizer. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Clinical Trial to Learn About the Study Medicine (Called TTI-622) Alone and When Used in Combination With Other Medicines to Treat Participants With Advanced Hematological Malignancies, Including Lymphoma, Leukemia and Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03530683	Studienstatus
1081	NCT00499577	University of Maryland Greenebaum Cancer Center. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Stem Cell Transplant, Chemotherapy, and Biological Therapy in Treating Patients With High-Risk or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499577	Population
1082	NCT00689000	Chroma Therapeutics. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Anti-Disease Activity of CHR-2797 (Tosedostat) in Elderly and/or Treatment Refractory Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Multiple Myeloma (MM).</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689000	
1083	NCT04584307	Natalie Callendar. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Study of Immunomaintenance Using Pomalidomide With Elotuzumab after Second Autologous Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04584307	Studienstatus
1084	NCT02547662	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547662	Population
1085	NCT01009840	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>IV Busulfan Plus Bortezomib Conditioning Regimen for Second Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009840	Population
1086	NCT00002552	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma, Hodgkin's Disease, or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002552	Population
1087	NCT00012350	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Evaluation of FTase Inhibitor (FTI) in Treatment of Advanced Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012350	Population
1088	NCT01110135	University of Washington. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Bendamustine Hydrochloride, Etoposide, Dexamethasone, and Filgrastim For Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Refractory or Recurrent Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110135	Population
1089	NCT03106428	MedImmune LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Multiple Ascending Dose Study of MEDI7247 in Patients With Selected Relapsed/Refractory Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106428	Population
1090	NCT02086552	Mayo Clinic. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Sonidegib and Lenalidomide After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086552	Population
1091	NCT02211014	Acerta Pharma BV. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>An Open-Label, Phase 1b Study of Acalabrutinib With and Without Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211014	Intervention
1092	NCT00861965	Immunovative Therapies, Ltd.. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Bioengineered Allogeneic Immune Cells (AlloStim) Not Requiring HLA Donor Match for Blood Cancers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861965	Population
1093	NCT03695744	Singapore General Hospital. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab in Combination With Bortezomib and</i>	Population

		<i>Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695744	
1094	NCT00417911 / 2005-002756-18	Nordic Myeloma Study Group. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy of Bortezomib Consolidation After High-dose Melphalan With Stem Cell Support in Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417911	Population
1095	NCT00060645	Merck Sharp & Dohme LLC. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety Study of AP23573 in Patients With Advanced, Refractory or Recurrent Malignancies (8669-013)(COMPLETED).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060645	Population
1096	NCT00060632	Merck Sharp & Dohme LLC. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety Study of Ridaforolimus in Patients With Advanced, Refractory or Recurrent Malignancies (MK-8669-001 AM5)(COMPLETED).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060632	Population
1097	NCT02576496	Mundipharma Research Limited. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Tinostamustine, First-in-Class Alkylating HDACi Fusion Molecule, in Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576496	Intervention
1098	NCT04795882	University College, London. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A New Study Evaluating the Activity of Modular CART for mYeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795882	Intervention
1099	NCT04121260	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 in Chinese Participants With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121260	Population
1100	NCT00617591	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Pegylated Liposomal Doxorubicin, Low Freq Dexamethasone & Revlimid (Dd-R) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617591	Population
1101	NCT02952508	Collectar Biosciences, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Ipopofosine I 131 (CLR 131) in Select B-Cell Malignancies (CLOVER-1) and Pivotal Expansion in Waldenstrom Macroglobulinemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952508	Population
1102	NCT03015792	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ibrutinib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Ineligible for Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015792	Studienstatus
1103	NCT00135187	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Combination Therapy With VELCADE, Doxil, and Dexamethasone (VDd) in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135187	Population
1104	NCT00124813	University Hospital, Bonn. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Thalidomide, Cyclophosphamide, Oral Idarubicin and</i>	Population

		<i>Dexamethasone (T-CID) in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124813	
1105	NCT01085214	National Cancer Institute (NCI). 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>AZD6244 (Selumetinib) in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085214	Population
1106	NCT00574288 / 2007-003783-22	Janssen Research & Development, LLC. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab (HuMax(r)-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574288	Population
1107	NCT01690143	University of Alabama at Birmingham. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib + High Dose Melphalan as Preparative Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690143	Population
1108	NCT01408225	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ohio State University Multiple Myeloma and Amyloidosis Data Registry and Sample Resource.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408225	Population
1109	NCT01829412	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Whole Body Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging (DW-MRI) in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829412	Population
1110	NCT04700176	Hackensack Meridian Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Daratumumab With Pomalidomide, Dexamethasone, and All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700176	Studienstatus
1111	NCT02902900	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>An Efficacy Study of Pomalidomide in Patient With Multiple Myeloma in Routine Clinical Practice.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902900	Population
1112	NCT01008462	Fred Hutchinson Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant Followed by Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hodgkin Lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma, or Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01008462	Population
1113	NCT01653418	Washington University School of Medicine. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Study of V-BEAM Conditioning Regimen Prior to Second Autologous Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653418	Population
1114	NCT04650724	PersonGen BioTherapeutics (Suzhou) Co., Ltd.. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Study of T Cell Infusion Targeting BCMA Chimeric Antigen Receptor.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650724	Intervention

1115	NCT03848676	University of Turin, Italy. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Genomic and Phenotypic Determinants of Resistance to Immunotherapies in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03848676	Intervention
1116	NCT05055791	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co., Ltd.. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Evaluate the Safety and Tolerance of SYHX1903 in Patients With Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05055791	Population
1117	NCT04143932	Turkish Hematology Association. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Multiple Myeloma Turkish Prospective Patient Registry.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143932	Population
1118	NCT03850704	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Single Patient Use of Selinexor and Dexamethasone for a Patient With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850704	Population
1119	NCT02681302	Hackensack Meridian Health. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Check Point Inhibition After Autologous Stem Cell Transplantation in Patients at High Risk of Post Transplant Recurrence.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681302	Intervention
1120	NCT03224507	University of Alabama at Birmingham. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Monoclonal Antibody-Based Sequential Therapy for Deep Remission in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224507	Population
1121	NCT02884102	Multiple Myeloma Research Foundation. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>MMRF Molecular Profiling Protocol.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02884102	Population
1122	NCT01341262	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>THAL-DEX Incorporated Into Double PBSC Autotransplantation for Untreated Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341262	Population
1123	NCT00083564	Poniard Pharmaceuticals. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Comparing STR (Skeletal Targeted Radiotherapy) Plus Melphalan to Melphalan Alone, With Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083564	Population
1124	NCT03433365	Fondazione EMN Italy Onlus. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Monitoring of Deep of Response During Lenalidomide Maintenance in MM Patients Achieving at Least Very Good Partial Response (MRD).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433365	Population
1125	NCT00075829	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Stem Cell Transplantation in Individuals With Multiple Myeloma (BMT CTN 0102).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075829	Population
1126	NCT03890614	Wake Forest University Health Sciences. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Novel 3D Hematological Malignancy</i>	Population

		<i>Organoid to Study Disease Biology and Chemosensitivity.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03890614	
1127	NCT03091127	Amgen. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Real-world Use of Carfilzomib Among Multiple Myeloma Patients in Europe.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091127	Studienstatus
1128	NCT02109224	National Cancer Institute (NCI). 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109224	Population
1129	NCT02223598	Cleave Biosciences, Inc. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I Study Evaluating CB-5083 in Subjects With Lymphoid Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223598	Population
1130	NCT00577668	University of Arkansas. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>A Pilot Study of the Combination of Melphalan, Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone (MEL-VTD).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577668	Population
1131	NCT05201781 / 2020-005521-84	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Long-term Study for Participants Previously Treated With Ciltacabtagene Autoleucl.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05201781	Intervention
1132	NCT04500431	Shanghai Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Study to Evaluate the Safety and Feasibility of spCART-269 Injection in the Treatment of MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04500431	Intervention
1133	NCT04133636 / 2018-004124-10	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133636	Studienstatus
1134	NCT00837200	Milton S. Hershey Medical Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Oncaspar/Doxil/Decadron in Patients With Refractory Lymphoid Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837200	Population
1135	NCT05530096	Sir Mortimer B. Davis - Jewish General Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Telo Genomics Technology to Detect & Profile Multiple Myeloma MRD.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05530096	Intervention
1136	NCT00148317	Weill Medical College of Cornell University. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Study of Velcade, Decadron, and Doxil Followed by Cyclophosphamide in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148317	Population
1137	NCT03068351 / 2016-003615-35	Hoffmann-La Roche. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Bromodomain and Extra-Terminal Protein (BET) Inhibitor RO6870810 as Mono- and Combination Therapy in Advanced Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068351	Studienstatus

1138	NCT00349778	Stanford University. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>High-Dose Sequential Therapy and Single Autologous Transplantation for Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00349778	Population
1139	NCT01675245	Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>An Observational Study of Chinese Multiple Myeloma Patients Treated With Velcade</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01675245	Population
1140	NCT04543305	Prelude Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of PRT1419 in Patients With Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04543305	Intervention
1141	NCT03908138	Shandong Provincial Hospital. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>RDD Versus VDD in Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03908138	Population
1142	NCT01651039	Ajai Chari. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II, Single-Center, Oral Panobinostat in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma (MM)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01651039	Population
1143	NCT02921828	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Safety and Efficacy of Pomalyst(r) Capsules Under the Actual Use in All Patients Who Are Treated With Pomalyst at a Dose of 1 mg, 2 mg, 3 mg, or 4 mg</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921828	Population
1144	NCT01548573	University of Iowa. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Tandem Auto Transplantation in Myeloma Patients With <12 Months of Prior Treatment</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548573	Population
1145	NCT03210753	National Taiwan University Hospital. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Risk Factors and Genetic Association With Bortezomib-induced Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210753	Population
1146	NCT00773747 / 2008-003752-30	Merck Sharp & Dohme LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Vorinostat (MK-0683) or Placebo, in Combination With Bortezomib in Participants With Multiple Myeloma (MK-0683-088 AMN)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773747	Population
1147	NCT04811898 / 2017-002615-33	Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Catanzaro. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Dose Escalation Study of LNA-i-Mir-221 for Cancer Treatment</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04811898	Population
1148	NCT04096066	Fondazione EMN Italy Onlus. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Trial That Compare Two Treatments in Newly Diagnosed Myeloma Patients Not Eligible for Transplant</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04096066	Studienstatus
1149	NCT00257114	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2008. ClinicalTrialsGOV: <i>Evaluation of VELCADE Given as Retreatment to Multiple Myeloma Patients for Efficacy</i> , https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257114	Population

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

		<i>Safety and Tolerability.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257114	
1150	NCT01910987 / 2011-004795-11	Janssen-Cilag International NV. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Evaluate Optimized Retreatment and Prolonged Therapy With Bortezomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910987	Population
1151	NCT00185614	Wen-Kai Weng. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Non-myeloablative Allogeneic Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00185614	Population
1152	NCT01617213	University of Virginia. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Autologous Stem Cell Transplantation and Maintenance Therapy for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617213	Population
1153	NCT01242267	Hackensack Meridian Health. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Escalating Doses of Thalidomide in Conjunction With Bortezomib and High Dose Melphalan for BSCT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242267	Population
1154	NCT05428163	Assistance Publique Hopitaux De Marseille. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Immunophenotyping of Plasma Cells and Immune Effector Cells in Peripheral Whole Blood and Bone Marrow Samples From Multiple Myeloma (MM) Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05428163	Population
1155	NCT00965224	University Hospital, Antwerp. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy of Dendritic Cell Therapy for Myeloid Leukemia and Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965224	Population
1156	NCT03033316	Enceladus Pharmaceuticals BV. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Evaluation of the Safety of Oncocort IV Pegylated Liposomal Dexamethasone Phosphate in Patients With Progressive Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033316	Studienstatus
1157	NCT05331313	Hospices Civils de Lyon. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>The Aim is to Identify Recurrent Genomic Mutations and/or Predisposing Polymorphisms in Patients With Sporadic Cases of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05331313	Intervention
1158	NCT00775502	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I/2 Study of Anti GM-2 Monoclonal Antibody To Treat Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775502	Population
1159	NCT02981199	Chen Wenming. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Microtransplantation Versus Auto-SCT in =PR Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981199	Studienstatus
1160	NCT00941720	Case Comprehensive Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Busulfan, Cyclophosphamide, and Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941720	Population

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

1161	NCT00881920	Baylor College of Medicine. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Kappa-CD28 T Lymphocytes, Chronic Lymphocytic Leukemia, B-cell Lymphoma or Multiple Myeloma, CHARKALL.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881920	Population
1162	NCT00722488	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of MLN4924, a Novel Inhibitor of Nedd8 Activating Enzyme, in Adult Patients With Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722488	Population
1163	NCT05354557	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Iberdomide in People With Multiple Myeloma Who Have Had an Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant (AHCT).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05354557	Intervention
1164	NCT05161598	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pre-approval Access Single Patient Request for Teclistamab (JNJ-64007957).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05161598	Intervention
1165	NCT02071888	Calithera Biosciences, Inc. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Hematological Tumors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071888	Population
1166	NCT02308280	Maisonneuve-Rosemont Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplant Followed by Bortezomib in High-risk Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308280	Population
1167	NCT03602235	Michael Tomasson. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>High Dose Ascorbic Acid for Plasma Cell Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602235	Studienstatus
1168	NCT00691704	Cristina Gasparetto. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Celgene High Risk Multiple Myeloma (MM) Revlimid Induction and Maintenance Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691704	Population
1169	NCT02786511	Celgene. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Longterm Follow-up of Subjects Treated With bb2121.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786511	Intervention
1170	NCT00081757	University of Arkansas. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>An Open Protocol for the Compassionate Use of Thalidomide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081757	Population
1171	NCT05434689	University of Alabama at Birmingham. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>COMbination Regimens in MM Post AHCT to elimiNate MRD Utilizing IbERdomide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05434689	Population
1172	NCT00307086	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib Followed by High-Dose Melphalan and Bortezomib as Conditioning Regimen for Tandem Stem Cell Transplants.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00307086	Population

1173	NCT01943851 / 2013-000445-39	GlaxoSmithKline. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD) and Clinical Activity of GSK525762 in Subjects With Relapsed, Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943851	Population
1174	NCT00135200	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Trial of Consolidation Treatment With Iodine I 131 Tositumomab for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135200	Population
1175	NCT00421525	Gilead Sciences. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I/II Study of hLL1 in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421525	Population
1176	NCT02353468	University of Colorado, Denver. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353468	Population
1177	NCT03312205	Hebei Senlang Biotechnology Inc., Ltd.. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>CAR-T Cells for Relapsed or Refractory Haematopoietic and Lymphoid Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312205	Intervention
1178	NCT01555281 / 2010-022035-11	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Nelfinavir and Lenalidomide/Dexamethasone in Progressive Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555281	Population
1179	NCT01313897	University of Arkansas. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>UARK 2010-35, A Study of Expanded Natural Killer Cell Therapy for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313897	Population
1180	NCT00871013	University of Arkansas. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Trial for Patients Not Qualifying for TT4 and TT5 Protocols Because of Prior Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871013	Population
1181	NCT00431769 / 2005-005819-26	Janssen-Cilag International NV. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>An Efficacy and Safety Study of Bortezomib Re-treatment in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431769	Population
1182	NCT00507442	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1/2 Study of VELCADE(r) in Combination With Other Drugs to Treat Previously Untreated Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507442	Population
1183	NCT00006184	National Cancer Institute (NCI). 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy, Stem Cell Transplantation and Donor and Patient Vaccination for Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006184	Population
1184	NCT00006890	NCIC Clinical Trials Group. 2020. ClinicalTrialsGOV:	Population

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

		<i>Thalidomide and Prednisone Following Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006890	
1185	NCT02559154	Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Modified Bortezomib-based Combination Therapy for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559154	Population
1186	NCT03809780	Kosin University Gospel Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Demonstrate Clinical Benefit of Lenalidomide and Dexamethasone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809780	Population
1187	NCT02765854	Emory University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib and Dexamethasone Versus Ixazomib, Dexamethasone and Lenalidomide, Randomized With NFKB2 Rearrangement.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765854	Studienstatus
1188	NCT04025216	Tmunity Therapeutics. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of CART-TnMUC1 in Patients With TnMUC1-Positive Advanced Cancers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025216	Studienstatus
1189	NCT01675141	National Cancer Institute (NCI). 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide Maintenance Therapy for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01675141	Population
1190	NCT04621955	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Observational Study of Home Administration of Carfilzomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621955	Studienstatus
1191	NCT00218855	Norwegian University of Science and Technology. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Thalidomide to Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00218855	Population
1192	NCT00525447	Seagen Inc. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of SGN-40, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525447	Population
1193	NCT05153330	Biomea Fusion Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of BMF-219, a Covalent Menin Inhibitor, in Adult Patients With AML, ALL With KMT2A/MLL1r, NPM1 and Other Mutations.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05153330	Population
1194	NCT02335983	Amgen. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase Ib Study of Weekly Carfilzomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335983	Population
1195	NCT01325896	Fundación de Investigación Biomédica - Hospital Universitario de La Princesa. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Maintenance Treatment of Multiple Myeloma (MM) After Autologous Peripheral Blood Transplant (PBSCT) Using Polyethylene Glycol alpha2B Interferon (PEG-</i>	Population

		<i>INTRON</i>). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325896	
1196	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	Population
1197	NCT05114109 / 2021-001992-17	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Isatuximab in Type I Cryoglobulinemia</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05114109	Intervention
1198	NCT00670631	Guido Tricot. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Tandem Transplantation in Multiple Myeloma (MM) Patients With <12 Months of Prior Treatment</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670631	Population
1199	NCT00382694	Nordic Myeloma Study Group. 2006. ClinicalTrialsGOV: <i>Fludarabine Added to Induction Treatment in Untreated Multiple Myeloma Patients</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00382694	Population
1200	NCT00003493	The Cleveland Clinic. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy in Treating Patients With Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003493	Population
1201	NCT02352558	Sumitomo Pharma Oncology, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352558	Population
1202	NCT00995059	Mayo Clinic. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995059	Studienstatus
1203	NCT00176475	University of Medicine and Dentistry of New Jersey. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Irradiated Donor Lymphocytes and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoproliferative Disease</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176475	Population
1204	NCT00686556	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Total Marrow Irradiation for Refractory Acute Leukemia</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686556	Population
1205	NCT00577512	University of Arkansas. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>2006-32 Phase II Study of Rapidly Recycled High Dose DTPACE</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577512	Population
1206	NCT04558853	Karolinska University Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Study of Autologous Natural Killer Cells in Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04558853	Population
1207	NCT02920697 / 2013-003779-36	Institut de Recherches Internationales Servier. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose-escalation Study of Oral</i>	Population

		<i>Administration of S 55746 in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia and B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920697	
1208	NCT03465540	Amgen. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of AMG 397 in Subjects With Selected Relapsed or Refractory Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465540	Studienstatus
1209	NCT00083408	University of Arkansas. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Bisphosphonate and Anti-Angiogenesis Therapy With Pamidronate and Thalidomide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083408	Population
1210	NCT04617925	European Myeloma Network. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Belantamab Mafodotin in Patients With Relapsed or Refractory AL Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04617925	Population
1211	NCT04065308	Seoul National University Hospital. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab With DCEP for Multiple Myeloma With Plasmacytoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065308	Population
1212	NCT04287660	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of BiRd Regimen Combined With BCMA CAR T-cell Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287660	Population
1213	NCT01142232	Attaya Suvannasankha. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide and High Dose Melphalan Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142232	Population
1214	NCT02542657	Joseph Tuscano. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib With Pomalidomide, Clarithromycin and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542657	Studienstatus
1215	NCT02270307	National Research Center for Hematology, Russia. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>MSC and Cyclophosphamide for Acute Graft-Versus-Host Disease (aGVHD) Prophylaxis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270307	Population
1216	NCT01953692 / 2013-001603-37	Merck Sharp & Dohme LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Blood Cancers (MK-3475-013/KEYNOTE-013).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953692	Population
1217	NCT00038818	M.D. Anderson Cancer Center. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>CD8 DLI for Patients With Relapse or Residual Disease Following Allogeneic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038818	Population
1218	NCT04205409	University of Washington. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Nivolumab for Relapsed, Refractory, or Detectable Disease Post Chimeric Antigen Receptor T-cell Treatment in Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205409	Intervention

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

1219	NCT03303950	University of Utah. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Allogeneic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma and Myelofibrosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303950	Population
1220	NCT00935597	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Host Dendritic Cells in Allograft Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935597	Population
1221	NCT00564200 / 2005-004858-27	PETHEMA Foundation. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>MINIALO-VELCADE2005: A Study of Bortezomib (Velcade) Treated Multiple Myeloma Patients Pre and Post Allogeneic Haematopoietic Progenitor Cell Transplant With no Myeloablative Conditioning.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564200	Population
1222	NCT00657553	University of Arkansas. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Preemptive Strike With Bortezomib in Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657553	Population
1223	NCT00131261	Onxeo. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Trial of PXD101 in Patients With Advanced Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00131261	Population
1224	NCT03891914	University Hospital, Bordeaux. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Prospective Comparison of 18F-choline PET/CT and 18F-FDG PET/CT in the Initial Work-up of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891914	Population
1225	NCT01503242	Fred Hutchinson Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>90 Y-BC8-DOTA Monoclonal Antibody, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503242	Population
1226	NCT01251172	National Cancer Institute (NCI). 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>RO4929097 After Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251172	Studienstatus
1227	NCT01421524	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of CC-122 to Evaluate the Safety, Tolerability, and Effectiveness for Patients With Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin's Lymphoma, or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421524	Population
1228	NCT01453101	Hackensack Meridian Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453101	Population
1229	NCT02331368	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 2 Multi-center Study of Anti-PD-1 During Lymphopenic State After HDT/ASCT for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331368	Population

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

1230	NCT02921802	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Special Use Results Surveillance of Revlimid 5mg Capsules.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921802	Population
1231	NCT02858999	Centre Hospitalier Universitaire, Amiens. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Treatment of Primary Plasma Cell Leukaemia in Subjects Under the Age of 70.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858999	Population
1232	NCT00003954	Fred Hutchinson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan and Stem Cell Transplant Before Total-Body Irradiation and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Stage I-III Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003954	Population
1233	NCT01344876	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I Study of OPB-51602 in Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344876	Population
1234	NCT00934154	Cigdem Sahinbas YILMAZ. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan+Prednisolon With or Without Thalidomide in Previously Untreated Elderly Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934154	Population
1235	NCT02722941	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Panobinostat (LBH589): Multiple Myeloma - Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (HCT).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722941	Population
1236	NCT03328936	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Personalized Melphalan Dosing in the Setting of Autologous Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328936	Studienstatus
1237	NCT00075608	Boston Medical Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>2nd Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Persistent/Recurrent (AL) Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075608	Population
1238	NCT01750762	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide After Allo Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750762	Studienstatus
1239	NCT05020639	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of TQB3820 in Patients With Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05020639	Intervention
1240	NCT00440765	Janssen-Cilag B.V.. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>VALEO: A Post Authorization Study, Designed to Learn More About the Safety and Effectiveness of the Use of Bortezomib in the Netherlands.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440765	Population
1241	NCT04122092	Shanghai Changzheng Hospital. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Evaluation of Ultrasensitive Chromosomal Aneuploidy Detection for Detecting Minimal Residual Disease in</i>	Population

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

		<i>Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04122092	
1242	NCT01163357	City of Hope Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib, Total Marrow Irradiation, Fludarabine Phosphate, and Melphalan in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant For High-Risk Stage I or II Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163357	Population
1243	NCT01246557 / 2009-012571-95	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Assessing Safety and Efficiency of the Lenalidomide and Dexamethasone Combination in Patients With Chronic Lymphatic Leukemia (CLL) Relapsing or Resistant to Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246557	Population
1244	NCT03807128	Nantes University Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>MYeloma Resistance And Clonal Evolution.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03807128	Population
1245	NCT05618041	Hebei Senlang Biotechnology Inc., Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Study of CAR-T Technique in the Treatment of Malignant Hematological Tumors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05618041	Population
1246	NCT00064038	Southwest Oncology Group. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>S0232 Dexamethasone With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated Stage I, Stage II, or Stage III Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064038	Population
1247	NCT01813227	Hackensack Meridian Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase II Study of Carfilzomib in Relapsed Waldenström's Macroglobulinemia (WM) IST-CAR-531.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813227	Population
1248	NCT03385096	Nanfang Hospital of Southern Medical University. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Mel vs BUCY+VP-16 Conditioning Regimen for MM Undergoing Auto-HSCT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03385096	Population
1249	NCT00104923	California Cancer Consortium. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Fenretinide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104923	Population
1250	NCT00124605	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Arsenic Trioxide and Pamidronate in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124605	Population
1251	NCT00586014	Duke University. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>High Dose Sequential Therapy and Autologous Stem Cell Rescue for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586014	Population
1252	NCT03218683	AstraZeneca. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of AZD5991 Alone or in Combination With Venetoclax in Relapsed or Refractory Haematologic Malignancies..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218683	Population

1253	NCT00019097	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Vaccine Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019097	Population
1254	NCT05082675	European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05082675	Population
1255	NCT01208766 / 2009-017903-28	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Compare VMP With HDM Followed by VRD Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208766	Population
1256	NCT00572338	University of Arkansas. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Therapeutic Research in Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00572338	Population
1257	NCT02353572	University of Colorado, Denver. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan and Bortezomib Prior to Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353572	Population
1258	NCT01303965	Sherif S. Farag. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Allo Transplant Followed by Lenalidomide and Sirolimus Maintenance in High-Risk Multiple Myeloma (MM)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303965	Population
1259	NCT00570180	University Health Network, Toronto. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Bortezomib-containing Regimens in Newly Diagnosed Patients With t (4; 14) Positive Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570180	Population
1260	NCT01954784	Case Comprehensive Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide After Donor Stem Cell Transplant and Bortezomib in Treating Patients With High Risk Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954784	Population
1261	NCT02518750	St. Jude Children's Research Hospital. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Re-Induction Therapy for Relapsed Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518750	Population
1262	NCT04065789	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible NDMM Patients</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065789	Population
1263	NCT03606577	Nantes University Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606577	Population

1264	NCT03168100	University of Arkansas. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>2017-03: A Single-Arm, Open-label Study of Anti-Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (Anti-SLAMF7) Monoclonal Antibody (mAb) Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168100	Population
1265	NCT02512926	Stanford University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib in Combination With Cyclophosphamide and Etoposide for Children.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512926	Population
1266	NCT00185757	Robert Negrin. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Cytokine Induced Killer Cells as Post-Transplant Immunotherapy Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00185757	Population
1267	NCT01729338	Duke University. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Velcade + Cyclophosphamide in Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729338	Population
1268	NCT03634800	Weill Medical College of Cornell University. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Radiotherapy With Immunotherapy for Systemic Effect in Myeloma (RISE-M).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634800	Intervention
1269	NCT00003007	University of Tennessee. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Interferon Alfa Following Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Stage III or Stage IV Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003007	Population
1270	NCT01040026	University Hospital, Basel, Switzerland. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Expanded Natural Killer (NK) Cells for Multiple Myeloma Study.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040026	Population
1271	NCT00936611	Dana-Farber Cancer Institute. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>LBH589 in Relapsed or Relapsed and Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936611	Population
1272	NCT01296503	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Thalidomide Plus Dexamethasone as Maintenance Therapy for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296503	Population
1273	NCT01362972	Genzyme, a Sanofi Company. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Analysis of Data Collected in the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry on a Cohort of Patients Receiving Plerixafor.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362972	Population
1274	NCT02669615	Medical College of Wisconsin. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Pharmacokinetic Study of Propylene Glycol-Free Melphalan HCl for Myeloablative Conditioning in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669615	Population

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

1275	NCT01281917	University of Wisconsin, Madison. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Velcade and Temozolomide for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281917	Population
1276	NCT00534118	Roswell Park Cancer Institute. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Recurrent or Persistent Hematologic Cancer After Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534118	Population
1277	NCT03207542	M.D. Anderson Cancer Center. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207542	Population
1278	NCT02716805	Ludwig Institute for Cancer Research. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I Study of Tremelimumab, Durvalumab, High-dose Chemotherapy, + Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716805	Population
1279	NCT00003962	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Interleukin-2 Following Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003962	Population
1280	NCT01199575	University of California, San Diego. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Trial of Revlimid(r) and Rituximab for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199575	Population
1281	NCT00422799	Dana-Farber Cancer Institute. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Bortezomib and Rituximab in Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422799	Population
1282	NCT05312255	Roswell Park Cancer Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Non-chemotherapeutic Interventions for the Improvement of Quality of Life and Immune Function in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05312255	Population
1283	NCT00005946	University of Maryland, Baltimore. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy Plus Donor White Blood Cell Infusion in Treating Patients With Relapsed Hematologic Cancer Following Donor Peripheral Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005946	Population
1284	NCT04763616	Won Seog Kim. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Isatuximab and Cemiplimab in Relapsed or Refractory Natural Killer/T-cell Lymphoid Malignancy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04763616	Population
1285	NCT00592046	Alaunos Therapeutics. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I Trial of ZIO-101 in Hematologic Cancers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592046	Population

1286	NCT00777998	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Auto-Allo Tandem Stem Cell Transplantation for Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777998	Population
1287	NCT00469820	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Vaccine Therapy With or Without Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Multiple Myeloma Undergoing Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469820	Population
1288	NCT00705250	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Bendamustine HCL in Relapsed and Primary Refractory Hodgkin Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705250	Population
1289	NCT00871702	Washington University School of Medicine. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Infusion of Genetically Modified T Cell for Post Transplant Patients With Relapsed Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871702	Population
1290	NCT00217438	Fred Hutchinson Cancer Center. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan and Amifostine Followed By One or Two Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplants and Maintenance Therapy in Treating Patients With Stage II-III Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217438	Population
1291	NCT05092451	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I/II Study of CAR.70- Engineered IL15-transduced Cord Blood-derived NK Cells in Conjunction With Lymphodepleting Chemotherapy for the Management of Relapse/Refractory Hematological Malignances.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05092451	Studienstatus
1292	NCT02110563	Dicerna Pharmaceuticals, Inc. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I, Multicenter, Dose Escalation Study of DCR-MYC in Patients With Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02110563	Population
1293	NCT01681537	Massachusetts General Hospital. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide Plus Chemotherapy for AML.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681537	Population
1294	NCT02269085	M.D. Anderson Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269085	Population
1295	NCT01125293	Dana-Farber Cancer Institute. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Everolimus, Bortezomib and/or Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125293	Population
1296	NCT00048958	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Cytogenetic Studies in Acute</i>	Population

		<i>Leukemia and Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048958	
1297	NCT05330364	Ge Zheng. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Chidamide Combined With Cladribine in Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05330364	Population
1298	NCT01885897	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>IL-15 Super Agonist ALT-803 to Treat Relapse Of Hematologic Malignancy After Allogeneic SCT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885897	Population
1299	NCT01283776	University of Cologne. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Cyclophosphamide as Sole Graft-Versus-Host-Prophylaxis After Allogeneic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283776	Population
1300	NCT03734198	French Innovative Leukemia Organisation. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734198	Population
1301	NCT02893111	Tianjin Medical University General Hospital. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety of Bortezomib as add-on Treatment in Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893111	Population
1302	NCT01947140	Jennifer Amengual. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Pralatrexate + Romidepsin in Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947140	Population
1303	NCT03003728	University of Arkansas. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>2015-10: Expanded Natural Killer Cells and Elotuzumab for High-Risk Myeloma Post- Autologous Stem Cell Transplant (ASCT).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003728	Studienstatus
1304	NCT00153920	Dana-Farber Cancer Institute. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib (Velcade) in Patients With Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153920	Population
1305	NCT05526313	Chengdu Zenitar Biomedical Technology Co., Ltd. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Prilinstat Mesylate for Injection in the Treatment of Relapsed or Refractory B Cell-related Tumor-predominant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05526313	Intervention
1306	NCT00053196	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053196	Population
1307	NCT00200681	Nantes University Hospital. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>IFM 2005-01: Velcade/Dexamethasone Versus Vincristine/Adriamycin (Doxorubicin)/Dexamethasone (VAD) for the Treatment of Patients With Multiple</i>	Population

		<i>Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00200681	
1308	NCT04985357	Travera Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Defining the Clinical Potential of Mass Response as a Biomarker for Patient Tumor Sensitivity to Drugs.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04985357	Population
1309	NCT00440726	Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib With Chemotherapy for Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440726	Population
1310	NCT03263637	AstraZeneca. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antitumor Activity of AZD4573 in Relapsed/Refractory Haematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263637	Intervention
1311	NCT02477878	Bellicum Pharmaceuticals. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Gene Modified Donor T Cell Infusion in Patients With Recurrent Disease After Allogeneic Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477878	Intervention
1312	NCT02312102	Massachusetts General Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Velcade and Lenalidomide in Patients With Relapsed AML and MDS After Allogeneic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312102	Population
1313	NCT03127761	Center for International Blood and Marrow Transplant Research. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Assessment of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Medicare Beneficiaries With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127761	Population
1314	NCT05366881	Adela, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>cfMeDIP-seq Assay Prospective Observational Validation for Early Cancer Detection and Minimal Residual Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05366881	Studienstatus
1315	NCT01237249	PETHEMA Foundation. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Older Than 65 Years With Sequential Melphalan/Prednisone/Velcade (MPV) Followed by Revlimid/Low Dose Dexamethasone (Rd) Versus Alternating Velcade/Melphalan/Prednisone (MPV) With Revlimid/Low Dose Dexamethasone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237249	Population
1316	NCT00248430	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor White Blood Cell Infusions and Interleukin-2 in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed Advanced Lymphoid Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248430	Population
1317	NCT00642395	University Hospital, Toulouse. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Velcade(r)-Melphalan Association in Autologous Stem-Cell Transplantation (ASCT).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642395	Population

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

1318	NCT00207805	Centre National de Greffe de Moelle Osseuse. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>The Optimal Timing of a Second Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients (<61 Years) With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207805	Population
1319	NCT05442580	University of Pennsylvania. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>CART-38 in Adult AML and MM Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05442580	Studienstatus
1320	NCT01118013	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed Hematologic Malignancies or Secondary Myelodysplasia Previously Treated With High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118013	Population
1321	NCT00378222	University of Bologna. 2006. ClinicalTrialsGOV: <i>Autologous Transplantation for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378222	Population
1322	NCT04984330	Weill Medical College of Cornell University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Selinexor for Treatment of Light Chain Amyloidosis With Relapsed/Refractory Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04984330	Population
1323	NCT02507479	Sheba Medical Center. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Thiotepa-based Conditioning for Allogeneic Stem-cell Transplantation (SCT) in Lymphoid Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507479	Population
1324	NCT00339963	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Genome Expression in Lymphoma, Leukemia and Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00339963	Population
1325	NCT01423344	Charlotte Toftmann Hansen. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Evaluation of the Serum Free Light Chain Analysis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423344	Population
1326	NCT01947309	Celgene. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Observational Registry Study of Chinese Patients Treated With Revlimid (Lenalidomide).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947309	Population
1327	NCT00015925	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>MS-275 in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015925	Population
1328	NCT02636010	PETHEMA Foundation. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Pembrolizumab (MK-3475) in MM Patients With Residual Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636010	Population
1329	NCT03679455	Polish Myeloma Consortium. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Induction in Patients With Relapsed/ Refractory Waldenström Macroglobulinemia, OBI-1.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679455	Population

1330	NCT00005797	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005797	Population
1331	NCT00177047	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Autologous Transplant for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00177047	Population
1332	NCT00051311	National Cancer Institute (NCI). 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Modified Stem Cell Transplant Procedure to Treat Patients With Blood and Immune System Cancers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051311	Population
1333	NCT01036399 / 2007-003911-29	University of Bologna. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Lenalidomide (Revlimid) in Patients With Relapsed/Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036399	Population
1334	NCT01164709	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Nelfinavir Mesylate and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Progressive Advanced Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164709	Population
1335	NCT04174196	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Lenalidomide and CC-486 With Radiation Therapy in Patients With Plasmacytoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04174196	Studienstatus
1336	NCT00710528	Gilead Sciences. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710528	Population
1337	NCT00558675	Immunovative Therapies, Ltd.. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I/II Study of Mis-Matched Immune Cells (AlloStim) in Patients With Advanced Hematological Malignancy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558675	Population
1338	NCT04209829	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Response to Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cells Therapy in Patients With Hematologic Malignancies Depending on Tumor Characteristics.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209829	Studienstatus
1339	NCT01370434	Cooperative Study Group A for Hematology. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Two Cycles of PAD Combination by AHCT in MM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370434	Population
1340	NCT00609869	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide in Comb w/Rituximab for Pts w/CD5+/CD20+ Hem Malignancies Who Relapse/Progress After Rituximab.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00609869	Population

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

1341	NCT02037256	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib and Filgrastim to Promote Stem Cell Mobilization in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037256	Population
1342	NCT00531453	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Evaluate Two Different Regimens of VELCADE in Combination With Dexamethasone, Thalidomide and Cyclophosphamide (VDT vs VDTC) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531453	Population
1343	NCT01764880	Sigma Tau Research Switzerland SA. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>SST0001 (Roneparstat) in Advanced Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764880	Population
1344	NCT00058617	Baylor College of Medicine. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Epstein Barr Virus (EBV) Specific Cytotoxic T-Cells, Relapsed Lymphoma, ANGEL.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058617	Population
1345	NCT01658241	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Panobinostat Biological Correlates Study.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658241	Population
1346	NCT00003887	Fred Hutchinson Cancer Center. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed Cancer After Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003887	Population
1347	NCT00003195	Fred Hutchinson Cancer Center. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Total-Body Irradiation, Busulfan, and Interferon Alfa Followed by Peripheral Stem Cell or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003195	Population
1348	NCT02963610	Fox Chase Cancer Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610	Population
1349	NCT04300998	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of CAR-T Therapy in Older Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300998	Population
1350	NCT00003396	University of Maryland, Baltimore. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003396	Population
1351	NCT01812720	Mayo Clinic. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Who Previously Underwent a Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812720	Population

1352	NCT00134004	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Fludarabine, Cyclophosphamide, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant for Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134004	Population
1353	NCT00674427	University of Pennsylvania. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Trial of Donor Lymphocyte Infusion (DLI) and Activated DLI Following Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674427	Population
1354	NCT01237951	M.D. Anderson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>High-Dose Gemcitabine, Busulfan and Melphalan With Hematopoietic-Cell Support for Patients With Poor-Risk Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237951	Population
1355	NCT00088855	National Cancer Institute (NCI). 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib and Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00088855	Population
1356	NCT01326728	National Cancer Institute (NCI). 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Relapsed Malignant Blood Cancer After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326728	Population
1357	NCT00006244	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan, Peripheral Stem Cell Transplantation, and Interleukin-2 Followed by Interferon Alfa in Treating Patients With Advanced Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006244	Population
1358	NCT04782687	US Oncology Research. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Selinexor Plus DRd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782687	Population
1359	NCT00538733	Weill Medical College of Cornell University. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Study of Thalidomide, Clarithromycin, Lenalidomide, and Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538733	Population
1360	NCT03099499	Fox Chase Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Single Agent ONC201 in Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099499	Studienstatus
1361	NCT00002989	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy With or Without Idarubicin and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Leukemia or Myelodysplastic Syndrome.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002989	Population
1362	NCT05144698	Rapa Therapeutics LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>RAPA-</i>	Population

		201 Therapy of Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05144698	
1363	NCT01570387	Boston Medical Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I/II Trial of Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously-Treated AL Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570387	Population
1364	NCT03628612	Autolus Limited. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Long-term Follow-up of Patients Treated With Autologous T Cells Genetically Modified.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628612	Population
1365	NCT01274533	Columbia University. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide in HTLV-1 Adult T-Cell Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01274533	Population
1366	NCT03126617	Bristol-Myers Squibb. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Expanded Access to Elotuzumab (Empliciti) for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126617	Intervention
1367	NCT03029273	Guangzhou Institute of Respiratory Disease. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>NY-ESO-1 TCR (TAEST16001) for Patients With Advanced NSCLC.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029273	Population
1368	NCT00849251	University of Washington. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849251	Population
1369	NCT04830046	Massachusetts General Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Covid-19 Vaccine Responsiveness in MM and Waldenstrom.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04830046	Population
1370	NCT00074490	National Cancer Institute (NCI). 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Stem Cell Transplant With No or Low-Intensity Chemotherapy Using Sirolimus and Treated Immune Cells to Treat Blood and Lymph Cancers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074490	Population
1371	NCT01534143	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>High Dose Busulfan and Bortezomib in Treating Patients With High Risk Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534143	Population
1372	NCT03710603	European Myeloma Network. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710603	Population
1373	NCT05561387	Southwest Oncology Group. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Comparing Combinations of Drugs to Treat Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) When a Stem Cell Transplant is Not a Medically Suitable Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05561387	Population

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

1374	NCT01078974	Steven P. Treon, MD, PhD. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Pomalidomide, Dexamethasone and Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078974	Population
1375	NCT00003196	Fred Hutchinson Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Low-Dose Total Body Irradiation and Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant Followed by Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003196	Population
1376	NCT00750815	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Cyclophosphamide, VELCADE, DOXIL, and Dexamethasone, (CVDD) in Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750815	Population
1377	NCT02169791	Northside Hospital, Inc. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Nonmyeloablative Haploidentical Transplant Followed by MLN9708.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169791	Population
1378	NCT00448357	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Busulfex-based Regimen.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448357	Population
1379	NCT00237627	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Doxorubicin Hydrochloride Liposome and Bortezomib in Treating Patients With Refractory Hematologic Cancer or Malignant Solid Tumor or Metastatic Breast Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237627	Population
1380	NCT00950911	Amgen. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Open Label Extension to SRE Studies in United Kingdom and Czech Republic Only.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950911	Population
1381	NCT01452334	Bristol-Myers Squibb. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety Study of Anti-Programmed Death-Ligand 1 in Hematologic Malignancy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452334	Population
1382	NCT03951220	Oxford University Hospitals NHS Trust. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>The Development and Pilot Testing of a New MR Imaging Protocol to Quantify Myeloma Disease Burden and Bone Loss.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951220	Population
1383	NCT02023671	Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>IMMUNOPHENOTYPE ROLE IN THE EVALUATION OF CLINICAL RESPONSE.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023671	Population
1384	NCT00633542	Università Politecnica delle Marche. 2008. ClinicalTrialsGOV: <i>Maintenance Therapy After Thalidomide-Dexamethasone(ThaDD) for Multiple Myeloma(MM).</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00633542	
1385	NCT01899326	Albert Einstein College of Medicine. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Desipramine Hydrochloride and Filgrastim For Stem Cell Mobilization in Patients With Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899326	Population
1386	NCT04151667	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151667	Population
1387	NCT00416273 / 2005-004948-31	Janssen-Cilag G.m.b.H. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Bortezomib as Consolidation Therapy in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416273	Population
1388	NCT05050630	Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Trial of Trelizumab Combined With R2-ICE Regimen in the Treatment of rrDLBCL/HGBL.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05050630	Population
1389	NCT00996359	University of Medicine and Dentistry of New Jersey. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Partially HLA-Matched Irradiated Allogeneic Cellular Therapy After Reduced Intensity Total Body Irradiation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996359	Population
1390	NCT04025450	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Comparison of Chidamide Plus VRD (Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone) With VRD Regimen for Primary High-Risk Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025450	Population
1391	NCT02955550	Celularity Incorporated. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Safety Study of Human Cord Blood Derived, Culture-expanded, Natural Killer Cell (PNK-007) Infusion With or Without Subcutaneous Recombinant Human Interleukin-2 (rhIL-2) Following Autologous Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955550	Intervention
1392	NCT00445692	Fred Hutchinson Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide, Dexamethasone, and Clarithromycin in Treating Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445692	Population
1393	NCT02958969	Gregory Piazza. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Apixaban for Primary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958969	Intervention
1394	NCT05528887	The Affiliated People's Hospital of Ningbo University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of CAR-T Cell Therapy in the Treatment of Relapsed/Refractory Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05528887	Population

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

1395	NCT04214093	AstraZeneca. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of AZD0466 in Patients With Advanced Hematologic or Solid Tumors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214093	Population
1396	NCT04173585	University Hospital Heidelberg. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>TEAM-Trial: Targeting Epigenetic Therapy Resistance in AML With Bortezomib.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173585	Population
1397	NCT02978235	Taiho Oncology, Inc. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Dose Finding Study Followed by a Safety and Efficacy Study for Patients With Multiple Myeloma or Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978235	Studienstatus
1398	NCT01132911	National Cancer Institute (NCI). 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase I Study of Vorinostat and Bortezomib in Children With Refractory of Recurrent Solid Tumors, Including CNS Tumors and Lymphomas.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01132911	Population
1399	NCT02265731	AbbVie. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731	Population
1400	NCT01339039	Patrick Y. Wen, MD. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Plerixafor (AMD3100) and Bevacizumab for Recurrent High-Grade Glioma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339039	Population
1401	NCT00116961	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Velcade, Doxil, and Dexamethasone (VDd) as First Line Therapy for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116961	Population
1402	NCT01074060	City of Hope Medical Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Plerixafor and Filgrastim Following Cyclophosphamide for Stem Cell Mobilization in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074060	Population
1403	NCT00792142	City of Hope Medical Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone After Melphalan and Stem Cell Transplant in Treating Patients With Stage I-III Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792142	Population
1404	NCT01842308	Mayo Clinic. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842308	Population
1405	NCT01936090	Mayo Clinic. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib, Melphalan, and Total-Body Irradiation Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01936090	Population
1406	NCT00002818	Virginia Commonwealth University. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>High-Dose Cytarabine Plus Deoxycytidine in Treating With Acute Myelogenous Leukemia or Other Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002818	Population

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

1407	NCT01605032	Albert Einstein College of Medicine. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Busulfan, Melphalan, and Bortezomib Before First-Line Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605032	Population
1408	NCT02203643	Mario Boccadoro. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Evaluation of the Safety and the Efficacy of Carfilzomib Combined With Cyclophosphamide and Dexamethasone (CCyd) or Lenalidomide and Dex (CRd) Followed by ASCT or 12 Cycles of Carf Combined With Dex and Len for Patients Eligible for ASCT With Newly Diagnosed Multiple Myeloma..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203643	Population
1409	NCT02593123	Virginia Commonwealth University. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Allogeneic Stem Cell Transplantation in Relapsed Hematological Malignancy: Early GVHD Prophylaxis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593123	Population
1410	NCT00050687	Titan Pharmaceuticals. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Pharmacokinetics of Orally Administered Gallium Maltolate in Various Refractory Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050687	Population
1411	NCT04137523	University of Turin, Italy. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Investigate eNAMPT in Multiple Myeloma Biology and Establish Its Role in Disease Progression.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04137523	Endpunkte
1412	NCT01251952	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation Trial of Denileukin Diftitox (Ontak) Post Autologous Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251952	Population
1413	NCT00003406	Cancer Treatment Centers of America. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406	Population
1414	NCT02415413	PETHEMA Foundation. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib in Treatment Patients Under 65 Years With High Risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415413	Studienstatus
1415	NCT03456908	Mayo Clinic. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>F-18 TFB-PET Studies in Cancer Patients Undergoing NIS-containing Viral Therapies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456908	Population
1416	NCT00008307	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy Followed by Donor Bone Marrow Transplant or Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Genetic Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008307	Population
1417	NCT01084252	Sanofi. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1/2 Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological</i>	Population

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

		<i>Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084252	
1418	NCT00325416	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Melphalan and Topotecan (MT) Followed by Autologous Stem Cell Rescue in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00325416	Population
1419	NCT00002787	Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Vaccine Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma Who Have Undergone Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002787	Population
1420	NCT05327023	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Lymphocyte Infusion After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for High-Risk Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05327023	Population
1421	NCT05061017	Diwakar Davar. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Pixatimod (PG545) Plus Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05061017	Population
1422	NCT00477035	Sally Arai. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Post-transplant Autologous Cytokine-induced Killer (CIK) Cells for Treatment of High Risk Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477035	Population
1423	NCT00521430	Asan Medical Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Stem Cell Transplant After Conditioning Therapy in Treating Patients With Hematologic Cancer, Recurrent or Metastatic Solid Tumor, or Other Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521430	Population
1424	NCT05192122	University of Illinois at Chicago. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Free From Maintenance Drug Therapy in Multiple Myeloma (The FREEDMM Trial) for Minimal Residual Disease (MRD).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05192122	Population
1425	NCT00084747	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Adjuvant Bortezomib Maintenance Therapy After Autologous Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Intermediate or Advanced Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084747	Population
1426	NCT01177397	Celgene. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Assess Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Oral CC-223 for Patients With Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177397	Population
1427	NCT00719849	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced</i>	Population

		<i>Hematological Cancer or Other Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719849	
1428	NCT01208662	Paul G. Richardson, MD. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Randomized Trial of Lenalidomide, Bortezomib, Dexamethasone vs High-Dose Treatment With SCT in MM Patients up to Age 65.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208662	Population
1429	NCT00028600	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028600	Population
1430	NCT00897910	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Studying T Cells in Blood and Bone Marrow Samples From Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897910	Population
1431	NCT00003490	The Cleveland Clinic. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy Following GM-CSF in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003490	Population
1432	NCT00458705	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib, Doxorubicin Hydrochloride Liposome, and Dexamethasone Followed by Thalidomide and Dexamethasone With or Without Bortezomib in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458705	Population
1433	NCT03018405	Celyad Oncology SA. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Dose Escalation Phase I Study to Assess the Safety and Clinical Activity of Multiple Cancer Indications.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018405	Intervention
1434	NCT00602706	Mayo Clinic. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Samarium Sm 153 Lexidronam Pentasodium and High-Dose Melphalan in Treating Patients With Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602706	Population
1435	NCT03159702	Medical College of Wisconsin. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Propylene Glycol-Free Melphalan HCl (EVOMELA(r)) in Combination With Fludarabine and Total Body Irradiation Based Reduced Intensity Conditioning for Haploidentical Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159702	Population
1436	NCT00005792	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005792	Population
1437	NCT00299767	Massachusetts General Hospital. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I Study of Sequential Cord Blood Transplants.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299767	Population
1438	NCT00004903	Robert H. Lurie Cancer Center. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple</i>	Population

		<i>Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004903	
1439	NCT02619682	Fred Hutchinson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Alternating Ixazomib Citrate and Lenalidomide as Maintenance Therapy After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619682	Population
1440	NCT05256446	Amgen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>AMG 701 Expanded Access Program.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05256446	Intervention
1441	NCT00003399	University of Maryland, Baltimore. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003399	Population
1442	NCT00004158	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Radiation Therapy Using Holmium Ho 166 DOTMP Plus Melphalan and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004158	Population
1443	NCT00003401	University of Maryland, Baltimore. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003401	Population
1444	NCT00045136	Poniard Pharmaceuticals. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy, Holmium Ho 166 DOTMP, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045136	Population
1445	NCT00006019	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Phenylbutyrate Plus Azacitidine in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, Non-Hodgkin's Lymphoma, Multiple Myeloma, Non-small Cell Lung Cancer, or Prostate Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006019	Population
1446	NCT00118170	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Sorafenib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Non-Hodgkin's Lymphoma With or Without Impaired Liver or Kidney Function.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118170	Population
1447	NCT00014508	Eastern Cooperative Oncology Group. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014508	Population
1448	NCT00938626	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Treated T Cells Followed by a Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple</i>	Population

		<i>Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938626	
1449	NCT00729118	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Vorinostat and Lenalidomide After Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729118	Population
1450	NCT00898040	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of DNA Samples From Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898040	Population
1451	NCT01672229	Mehrdad Abedi, MD. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib in Patients With Chronic Graft Versus Host Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672229	Population
1452	NCT00616720	Mayo Clinic. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Interferon-gamma or Aldesleukin and Vaccine Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616720	Population
1453	NCT00378768	Fred Hutchinson Cancer Center. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Antithymocyte Globulin in Treating Patients Undergoing Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378768	Population
1454	NCT00288028	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib in Treating Patients With Multiple Myeloma Who Have Undergone an Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288028	Population
1455	NCT00313625	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan and Busulfan Followed By Donor Peripheral Stem Cell Transplant, Tacrolimus, and Methotrexate in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313625	Population
1456	NCT05556616 / 2022-001418-20	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Modakafusp Alfa in Adult Participants With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05556616	Studienstatus
1457	NCT00005624	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>CI-994 in Treating Patients With Advanced Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005624	Population
1458	NCT02791217	Assuta Medical Center. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Identification of Hematological Malignancies and Therapy Predication Using microRNAs as a Diagnostic Tool.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791217	Population
1459	NCT00134017	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy, Bone Marrow Transplant, and Post Transplant Cyclophosphamide for Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017	Population

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

1460	NCT00003163	Medical College of Wisconsin. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma or Other B-cell Cancers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003163	Population
1461	NCT00006219	Mayo Clinic. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemoprevention Therapy in Treating Patients at High Risk of Developing Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006219	Population
1462	NCT01199562	City of Hope Medical Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Infection Prophylaxis and Management in Treating Cytomegalovirus (CMV) Infection in Patients With Hematologic Malignancies Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199562	Population
1463	NCT00099047	National Cancer Institute (NCI). 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Celecoxib in Preventing Multiple Myeloma in Patients With Monoclonal Gammopathy or Smoldering Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099047	Population
1464	NCT00963495	University Health Network, Toronto. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Evaluating the Tolerance and Biological Activity of Oral Clotrimazole in Patients With Relapsed or Refractory Hematological Malignancy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963495	Population
1465	NCT00245037	OHSU Knight Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Busulfan, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245037	Population
1466	NCT00112827	City of Hope Medical Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan and Radiation Therapy Followed By Lenalidomide in Treating Patients Who Are Undergoing Autologous Stem Cell Transplant for Stage I, Stage II, or Stage III Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112827	Population
1467	NCT02240719	University of California, Davis. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Everolimus and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240719	Population
1468	NCT02786485	Bellicum Pharmaceuticals. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Matched Unrelated Donor T Cell Infusion for Hematologic Malignancies After Allo-HSCT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786485	Intervention
1469	NCT00448201	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Reduced-Intensity Busulfan and Fludarabine With or Without Antithymocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448201	Population
1470	NCT01518153	M.D. Anderson Cancer Center. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Planned Donor Lymphocyte Infusion (DLI) After</i>	Population

		<i>Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01518153	
1471	NCT00100477	US Department of Veterans Affairs. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Use of Topotecan in Patients With Refractory Acute Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100477	Population
1472	NCT00085449	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Alemtuzumab Plus Fludarabine and Melfhalan With or Without Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, and Low-Dose Total-Body Irradiation Therapy Followed by Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085449	Studienstatus
1473	NCT01658319	Case Comprehensive Cancer Center. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Methoxyamine and Fludarabine Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658319	Population
1474	NCT01204164	Tragara Pharmaceuticals, Inc. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1 Study of TG02 Citrate in Patients With Advanced Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204164	Population
1475	NCT03091933	Ciuss de L'Est de l'Île de Montréal. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Antiminoor Histocompatibility Complex (MiHA) T Cells for Patients With Relapsed Hematologic Malignancies Following Matched HSCT (Guided Lymphocyte Immunopeptide Derived Expansion).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091933	Intervention
1476	NCT01532856	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Iberoamerican Protocol With Thalidomide in Patients With Symptomatic Newly Diagnosed Multiple Myeloma Over 65 Years.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532856	Population
1477	NCT01182233	University of Rochester. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Total Skeletal Irradiation in Multiple Myeloma Before Second Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01182233	Population
1478	NCT01676961	NYU Langone Health. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Romiplostim in Increasing Low Platelet Counts in Patients With Multiple Myeloma Receiving Chemotherapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676961	Population
1479	NCT04771572	Newave Pharmaceutical Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Oral Administration of LP-118 in Patients With Relapsed or Refractory CLL, SLL, MDS, MDS/MPN, AML, CMML-2, MPN-BP, ALL, MF, NHL, RT, MM or T-PLL..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04771572	Intervention
1480	NCT02727803	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Personalized NK Cell Therapy in CBT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727803	Population

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

1481	NCT00114101	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide in Treating Patients With Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114101	Population
1482	NCT04464889	Medigene AG. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>HA-1H TCRT Cell for Relapsed/Persistent Hematologic Malignancies After Allogeneic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464889	Intervention
1483	NCT00890747	National Cancer Institute (NCI). 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Sunitinib Malate in Treating HIV-Positive Patients With Cancer Receiving Antiretroviral Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890747	Population
1484	NCT03997968	Cyteir Therapeutics, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 1/2 Study of CYT-0851 in B-Cell Malignancies and Advanced Solid Tumors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997968	Intervention
1485	NCT01653106	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Randomized Trial of Cryotherapy Duration Prior to High Dose Melphalan in Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653106	Population
1486	NCT01564121	Nantes University Hospital. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of the Effect of Zoledronate on Local Recurrence After Surgical Treatment of Giant Cell Tumors of Bone Zométa.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564121	Population
1487	NCT02248428	Jinling Hospital, China. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Clarithromycin Plus CTd Regimen for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02248428	Population
1488	NCT00068718	Fred Hutchinson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Persistent, Relapsed, or Progressing Cancer After Donor Hematopoietic Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068718	Population
1489	NCT00003341	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Epoetin Alfa in Treating Anemia in Patients With Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Multiple Myeloma and Anemia Caused By Chemotherapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003341	Population
1490	NCT04172467	AIO-Studien-gGmbH. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Quality Assurance of Secondary Immunodeficiencies (SID) in CLL/MM Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172467	Intervention
1491	NCT00869206	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Zoledronic Acid in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer, Metastatic Prostate Cancer, or Multiple Myeloma With Bone Involvement.</i>	Population

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

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869206	
1492	NCT04892433	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Tissue Study in Patients Undergoing CAR-T Cell Therapy (CAR_21_01)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892433	Population
1493	NCT00028821	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>2-Methoxyestradiol in Treating Patients With Advanced Solid Tumors</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028821	Population
1494	NCT00827099	Northside Hospital, Inc. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Umbilical Cord Blood (UCB) Transplant, Fludarabine, Melphalan, and Anti-thymocyte Globulin (ATG) in Treating Patients With Hematologic Cancer</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827099	Population
1495	NCT00709592	Virginia Commonwealth University. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Reduced Intensity Total Body Irradiation + Thymoglobulin Followed by Allogeneic PBSCT</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709592	Population
1496	NCT03595800	Institut Paoli-Calmettes. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Extension of a Study of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation From One Haplotype Mismatch Related Donor or From an Unrelated Donor to Younger Patients Eligible for Reduced-intensity Conditioning Regimen</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595800	Intervention
1497	NCT01369784	Grupo Español de Linfomas y Transplante Autólogo de Médula Ósea. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Prognostic Value of Clinical and Biological Factors in Patients With Refractory/Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369784	Population
1498	NCT00460694	Singapore General Hospital. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Allogeneic Cytokine-induced Killer Immunotherapy for Relapse After Allogeneic Marrow Transplant for Haematological Malignancies</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460694	Population
1499	NCT00569309	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Immune Reconstitution After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transpl for High-Risk Lymphoma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569309	Population
1500	NCT00008216	Columbia University. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008216	Population
1501	NCT04893096 / 2021-000835-30	Mario Negri Institute for Pharmacological Research. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Rescue Therapy With the Human Anti-CD38 Antibody MOR202 (Felzartamab) in Patients With Membranous Nephropathy Who Failed Anti-CD20 Target Therapy</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04893096	Population

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

1502	NCT00311558	The Cleveland Clinic. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Sodium Stibogluconate and Interferon in Treating Patients With Advanced Solid Tumors, Lymphoma, or Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00311558	Population
1503	NCT03575325	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Vyxeos(CPX-351) in Adults w R/R Acute Lymphoblastic Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575325	Population
1504	NCT02098109	Washington University School of Medicine. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Non-inferiority Study of XM02 Filgrastim (Granix) and Filgrastim (Neupogen) in Combination With Plerixafor for Autologous Stem Cell Mobilization in Patients With Multiple Myeloma or Non-Hodgkin Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098109	Population
1505	NCT00089011	Fred Hutchinson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089011	Population
1506	NCT00823524	Asan Medical Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Natural Killer Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823524	Population
1507	NCT03977103	University Of Perugia. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Irradiation-based Myeloablative Conditioning Followed by Treg/Tcon Immunotherapy in HSCT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977103	Population
1508	NCT04270175	Weill Medical College of Cornell University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) in Relapsed/Refractory Light Chain Amyloidosis Patients Previously Exposed to Daratumumab.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04270175	Population
1509	NCT00004088	City of Hope Medical Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemo, Peripheral Stem Cell Transplant, Biological Therapy, Pamidronate and Thalidomide for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004088	Population
1510	NCT05567601	Baxter Healthcare Corporation. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Doxil/Caelyx BE Study.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05567601	Population
1511	NCT00004165	Northwestern University. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004165	Population
1512	NCT05205252	Epizyme, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Multi Cohort Study of Tazemetostat in Combination With Various</i>	Studienstatus

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

		<i>Treatments For R/R Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05205252	
1513	NCT04320420	Weprom. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Feasibility of an Adapted Physical Activity Program for Patients Treated With an Autograft (APA²).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320420	Population
1514	NCT00007995	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients Who Have Multiple Myeloma or Primary Systemic Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007995	Population
1515	NCT00569283	Asan Medical Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Natural Killer Cell Infusion in Preventing Relapse or Graft Failure in Patients Who Have Undergone Donor Bone Marrow Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569283	Population
1516	NCT00441818	Tanox. 2008. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy Study of TNX-650 to Treat Refractory Hodgkin's Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441818	Population
1517	NCT00802568	Institut Paoli-Calmettes. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Fludarabine, Busulfan, Antithymocyte Globulin, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Not Responded to Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00802568	Population
1518	NCT01609816	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Dasatinib for Modulating Immune System After Autologous Stem Cell Transplants for Multiple Myeloma, Non-Hodgkin, or Hodgkin Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609816	Intervention
1519	NCT00161187	University of Medicine and Dentistry of New Jersey. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Irradiated Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer or Solid Tumor.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161187	Population
1520	NCT00001623	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Marrow Transplant Studies for Safe and Effective Treatment of Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001623	Population
1521	NCT01134484 / 2005-003723-39	Michele Cavo. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>VELCADE-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) vs Thalidomide-Dexamethasone (TD) Incorporated Into Double Autotransplantation for Untreated Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134484	Population
1522	NCT00004058	University of Medicine and Dentistry of New Jersey. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Disorder.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004058	Population
1523	NCT00990717	University Health Network, Toronto. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety Study Looking at the Use of a</i>	Population

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

		<i>Natural Killer Cell Line Against Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990717	
1524	NCT01888952	Anand B. Karnad. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 0/1 Biomarker and Pharmacodynamic Study of Roflumilast in Patients With Advanced B-Cell Hematologic Malignancies (CTRC# 13-0013).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888952	Population
1525	NCT00046852	University of Maryland, Baltimore. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation Followed By Immunotherapy in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046852	Population
1526	NCT00943592	University of Chicago. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Clofarabine-Melphalan-Alemtuzumab Conditioning in Patients With Advanced Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943592	Population
1527	NCT00482846	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan and Palifermin in Treating Patients Undergoing An Autologous Peripheral Stem Cell Transplant for Stage II or III Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482846	Population
1528	NCT00619645	University of California, Davis. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Peripheral Stem Cell Transplant, Fludarabine, and Busulfan in Treating Patients With Hematologic Cancers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619645	Population
1529	NCT00891137	Cellerant Therapeutics. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety Study of Human Myeloid Progenitor Cells (CLT-008) After Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137	Population
1530	NCT00698685	University of Arizona. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Pentostatin and Alemtuzumab as a Preparative Regimen for Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698685	Population
1531	NCT00725062	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor T Cells in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725062	Population
1532	NCT00400686	The Cleveland Clinic. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Epoetin Alfa in Treating Anemia in Patients Undergoing Chemotherapy for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00400686	Population
1533	NCT00720785	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Natural Killer Cells and Bortezomib to Treat Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720785	Population
1534	NCT02006225	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Stem Cell Harvesting Using GCSF Plus Plerixafor, in First -Line, for Heavily Pre- Treated</i>	Population

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

		<i>Pediatric Oncology Patients..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006225	
1535	NCT01746849	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Palifermin With Leuprolide Acetate for the Promotion of Immune Recovery Following Total Body Irradiation Based T-Cell Depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746849	Population
1536	NCT03252600	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide, Dexamethasone, and Elotuzumab With or Without Cyclophosphamide in Treating Patients With Relapsed Primary Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252600	Population
1537	NCT00006350	University of Maryland, Baltimore. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Mycophenolate Mofetil, Tacrolimus, Daclizumab, and Donor Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006350	Population
1538	NCT00005854	Fred Hutchinson Cancer Center. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005854	Population
1539	NCT01050790	Virginia Commonwealth University. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide + Azacitidine for Adaptive Immunotherapy -> Auto SCT in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01050790	Population
1540	NCT00003395	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Arsenic Trioxide in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003395	Population
1541	NCT00301951	University of California, San Francisco. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Low-Dose Fludarabine, Busulfan, and Anti-Thymocyte Globulin Followed By Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301951	Population
1542	NCT00872521	Janssen-Cilag Pty Ltd. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Efficacy of Treatment With Bortezomib (in Combination With Doxorubicin and Dexamethasone) in Previously Untreated Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00872521	Population
1543	NCT00602147	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Studying Common Genetic Mutations Related to Mucositis in Patients With Multiple Myeloma Receiving High-Dose Melphalan.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602147	Population
1544	NCT00560053	PETHEMA Foundation. 2008. ClinicalTrialsGOV: <i>Pethema Multiple Myeloma 2000.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560053	Population

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

1545	NCT00544115	City of Hope Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer or Other Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544115	Population
1546	NCT00651716	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>T Cells in Predicting Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651716	Population
1547	NCT00789776	Fred Hutchinson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total-Body Irradiation, and Donor Bone Marrow Transplant Followed by Donor Natural Killer Cell Therapy, Mycophenolate Mofetil, and Tacrolimus in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789776	Population
1548	NCT00082784	National Cancer Institute (NCI). 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib and Flavopiridol in Treating Patients With Recurrent or Refractory Indolent B-Cell Neoplasms.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082784	Population
1549	NCT00005092	M.D. Anderson Cancer Center. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy, Radiation Therapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005092	Population
1550	NCT01827137	Sellas Life Sciences Group. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>WT1 Analog Peptide Vaccine in Patients With Multiple Myeloma Following Autologous Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827137	Population
1551	NCT00003451	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Interleukin-12 Followed by Interferon Alfa in Treating Patients With Advanced Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003451	Population
1552	NCT00003166	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Bryostatins and Vincristine in B-Cell Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003166	Population
1553	NCT00589563	City of Hope Medical Center. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Siroliimus, Tacrolimus, and Antithymocyte Globulin in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant For Hematological Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589563	Population
1554	NCT01822509	National Cancer Institute (NCI). 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Ipilimumab or Nivolumab in Treating Patients With Relapsed Hematologic Malignancies After Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822509	Population

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

1555	NCT00304018	University of California, San Francisco. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304018	Population
1556	NCT00006220	Washington University School of Medicine. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Arsenic Trioxide With or Without Tretinoin in Treating Patients With Hematologic Cancer That Has Not Responded to Previous Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006220	Population
1557	NCT00006098	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>PS-341 in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006098	Population
1558	NCT02457650	Shenzhen Second People's Hospital. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>T Cell Receptor-transduced T Cells Targeting NY-ESO-1 for Treatment of Patients With NY-ESO-1- Expressing Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457650	Population
1559	NCT01971658 / 2013-003174-27	Nantes University Hospital. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy Study Comparing Velcade Dexamethasone Thalidomide Versus Velcade Cyclophosphamide Dexamethasone as Induction Treatment in the Initial Management of Multiple Myeloma (IFM2013-04).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01971658	Population
1560	NCT03999697	PersonGen BioTherapeutics (Suzhou) Co., Ltd.. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Clinical Research of CD22-Targeted CAR-T in B Cell Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999697	Population
1561	NCT02253316	Washington University School of Medicine. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Study of IRD (Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone) Post Autologous Stem Cell Transplantation Followed by Maintenance Ixazomib or Lenalidomide for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253316	Population
1562	NCT01588015	City of Hope Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Vaccine Therapy in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588015	Population
1563	NCT00303797	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Sorafenib and Bortezomib in Treating Patients With Advanced Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303797	Population
1564	NCT00040846	Fred Hutchinson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Low-Dose Total Body Irradiation Before Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040846	Population
1565	NCT02066454 / 2013-003190-99	University Hospital, Grenoble. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Evaluation of the Use of Apixaban in Prevention of</i>	Population

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

		<i>Thromboembolic Disease in Patients With Myeloma Treated With iMiDs.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066454	
1566	NCT03852407 / 2017-000824-91	University of Liege. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation From HLA-matched Donor After Flu-Mel-PTCy Versus Flu-Mel-ATG Reduced-intensity Conditioning.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852407	Studienstatus
1567	NCT00005641	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Removal of T Cells to Prevent Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005641	Population
1568	NCT02890368	Trillium Therapeutics Inc. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368	Population
1569	NCT00083473	Titan Pharmaceuticals. 2005. ClinicalTrialsGOV: <i>A Pilot Study of Pivanex in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083473	Population
1570	NCT03436771	Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Long-term Follow-up Study for Patients Previously Treated With a Juno CAR T-Cell Product.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436771	Population
1571	NCT04210791	Nanjing University School of Medicine. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With AL Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04210791	Population
1572	NCT01885195	Pfizer. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>MEK162 for Patients With RAS/RAF/MEK Activated Tumors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885195	Population
1573	NCT00453206	Wake Forest University Health Sciences. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Diseases.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00453206	Population
1574	NCT00027560	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan, Fludarabine, and Alemtuzumab Followed by Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027560	Population
1575	NCT00006042	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Cyclophosphamide Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006042	Population
1576	NCT00516100	Aptium Oncology Research Network. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib (Velcade) + Pemetrexed</i>	Population

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

		<i>(Alimta) in Advanced NSCLC.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516100	
1577	NCT01532635	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>A Two-Step Approach to Bone Marrow Transplant Using Cells From Two Partially-Matched Relatives.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532635	Population
1578	NCT00003270	Roswell Park Cancer Institute. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270	Population
1579	NCT00608517	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Treatment of Single or Double Umbilical Cord Trans + Graft-versus-host Disease (GVHD) Prophylaxis w/ Tacrolimus & Mycophenolate Mofetil.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608517	Population
1580	NCT00036790	University of Wisconsin, Madison. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Motexafin Gadolinium and Doxorubicin in Treating Patients With Advanced Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036790	Population
1581	NCT00408681	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Lithium Carbonate in Treating Patients With Acute Intestinal Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) After Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00408681	Population
1582	NCT00004239	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>506U78 in Treating Patients With Hematologic Cancer and Kidney or Liver Impairment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004239	Population
1583	NCT00005967	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Tipifarnib in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005967	Population
1584	NCT00543114	Dana-Farber Cancer Institute. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation Study of Revlimid With Fludarabine-Rituximab for CLL/SLL.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543114	Population
1585	NCT01500083	Lundbeck Canada Inc. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Bendamustine Hydrochloride (HCl) in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Progressed During or Following Treatment With a Rituximab Regimen or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500083	Population
1586	NCT00281879	OHSU Knight Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Stem Cell Transplant or Donor White Blood Cell Infusions in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281879	Population
1587	NCT00049504	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Haploidentical Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk</i>	Population

		<i>Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049504	
1588	NCT01208818	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Studies in Patients With Multiple Myeloma and Renal Failure Due to Myeloma Cast Nephropathy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208818	Population
1589	NCT00002810	Temple University. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>High-Dose Melphalan Followed by Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002810	Population
1590	NCT00787761	Northside Hospital, Inc. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Early Administration of ATG Followed by Cyclophosphamide, Busulfan and Fludarabine Before a Donor Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787761	Population
1591	NCT02473757	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Gene Therapy Follow-up Protocol for People Previously Enrolled in CAR-T Cell Studies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02473757	Population
1592	NCT03823365 / 2018-000086-36	A.O. Ospedale Papa Giovanni XXIII. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Blinatumomab Expanded T-cells (BET) in Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823365	Population
1593	NCT00005852	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Severe Aplastic Anemia or Rejection of Previous Bone Marrow Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005852	Population
1594	NCT00118352	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation Followed by Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118352	Population
1595	NCT02145403	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 1/2 Study of Carfilzomib for the Prevention of Relapse and GVHD in Allo-HCT for Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145403	Population
1596	NCT00365287	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy and Total-Body Irradiation Before Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer, Metastatic Breast Cancer, or Kidney Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00365287	Population
1597	NCT02447055	Washington University School of Medicine. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients With Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447055	
1598	NCT05093153	Fundación Española de Hematología y Hemoterapia. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Spanish Registry of Patients With IgM Monoclonal Gammopathies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093153	Population
1599	NCT00004145	University of Chicago. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy Plus Biological Therapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004145	Population
1600	NCT00423826	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423826	Population
1601	NCT00806767 / 2005-005051-17	Institut Paoli-Calmettes. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Fludarabine, Busulfan, and Antilymphocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Older Patients With Hematological Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806767	Population
1602	NCT00489203	Fred Hutchinson Cancer Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Beclomethasone Dipropionate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489203	Population
1603	NCT00002502	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Leukemia or Myelodysplastic Syndrome.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002502	Population
1604	NCT00963872	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Umbilical Cord Blood Transplant After Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963872	Population
1605	NCT00003408	Cancer Treatment Centers of America. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Biological Therapy Following Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003408	Population
1606	NCT01076270	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Plerixafor and Filgrastim For Mobilization of Donor Peripheral Blood Stem Cells Before A Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076270	Intervention
1607	NCT01233921	Martin, Paul. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Palifermin in Preventing Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233921	
1608	NCT00799461	Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Internet-Based Program With or Without Telephone-Based Problem-Solving Training in Helping Long-Term Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplant Cope With Late Complications.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799461	Population
1609	NCT01231412	Fred Hutchinson Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Treating Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231412	Population
1610	NCT00255684	University of Rochester. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Fludarabine, Cyclophosphamide, and Total-Body Irradiation Followed by Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Umbilical Cord Blood Transplant for Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255684	Population
1611	NCT00080925	National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>T-Cell-Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation After Immunoablative Induction Chemotherapy and Reduced-Intensity Transplantation Conditioning in Treating Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080925	Population
1612	NCT00008164	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Umbilical Cord Blood and Placental Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008164	Population
1613	NCT00066599	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Voriconazole in Preventing Fungal Infections in Children With Neutropenia After Chemotherapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066599	Population
1614	NCT00265837	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Laboratory-Treated Donor Bone Marrow in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant for Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265837	Population
1615	NCT01693952	Assistance Publique Hopitaux De Marseille. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Sepsis in Neutropenic Patients: Autologous Stem Cell Transplantation as Model: a Transcriptomic Approach.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01693952	Population
1616	NCT02874742	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone</i>	Population

		<i>(RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874742	
1617	NCT00143884	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2007. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Low Intensity Conditioning and Immunotherapy for High-Risk Cancers of the Blood.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143884	Population
1618	NCT05400122	Jennifer Eva Selfridge. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Natural Killer (NK) Cells in Combination With Interleukin-2 (IL-2) and Transforming Growth Factor Beta (TGFbeta) Receptor I Inhibitor Vactosertib in Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05400122	Population
1619	NCT00060372	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Ipilimumab After Allogeneic Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Progressive Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060372	Population
1620	NCT02474563	Janssen Korea, Ltd., Korea. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Observational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) in Participants With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474563	Population
1621	NCT00005805	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>St. John's Wort in Relieving Fatigue in Patients Undergoing Chemotherapy or Hormone Therapy for Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005805	Population
1622	NCT00096096	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients With Advanced Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096096	Population
1623	NCT00795769	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Ondansetron in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795769	Population
1624	NCT00993694	Vanderbilt University. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Methemoglobinemia in Young Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia Treated With Dapsone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993694	Population
1625	NCT01101412	M.D. Anderson Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Antimicrobial Solution or Saline Solution in Maintaining Catheter Patency and Preventing Catheter-Related Blood Infections in Patients With Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101412	Population
1626	NCT00053989	Roswell Park Cancer Institute. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>NMA Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant in Hematologic Cancer/Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053989	Population

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

1627	NCT00900120	University of Medicine and Dentistry of New Jersey. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Collecting and Storing Blood Samples From Patients With Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900120	Population
1628	NCT01077440	Vanderbilt University. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Presence of Donor-Derived DNA in Semen Samples From Cancer Survivors Who Underwent Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077440	Population
1629	NCT00253552	OHSU Knight Cancer Institute. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>G-CSF-Treated Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Hematologic Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253552	Population
1630	NCT00750009	Case Comprehensive Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Personalized Information or Basic Information in Helping Patients Make Decisions About Participating in a Clinical Trial.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750009	Population
1631	NCT01159067	City of Hope Medical Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Deferasirox for Treating Patients Who Have Undergone Allogeneic Stem Cell Transplant and Have Iron Overload.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159067	Population
1632	NCT00964821	City of Hope Medical Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Flu Vaccine in Preventing Influenza Infection in Healthy Volunteers and in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964821	Population
1633	NCT00900068	OHSU Knight Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Blood Samples From Patients on a Clinical Trial to CINV During HSCT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900068	Population
1634	NCT01137643	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Tissue, Blood, and Body Fluid Sample Collection From Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137643	Population
1635	NCT00010283	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Beclomethasone in Treating Patients With Graft-Versus-Host Disease of the Esophagus, Stomach, Small Intestine, or Colon.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010283	Population
1636	NCT00089037	Fred Hutchinson Cancer Center. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Sirolimus, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089037	Population
1637	NCT00002657	Southwest Oncology Group. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>SWOG-9239 Reduction of Immunosuppression Plus Interferon Alfa and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Malignant Tumors That Develop After Organ Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002657	Population

1638	NCT01116232	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Sirolimus, Tacrolimus, Thymoglobulin and Rituximab as Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis in Patients Undergoing Haploidentical and HLA Partially Matched Donor Hematopoietic Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116232	Population
1639	NCT01137825	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Registry of Older Patients With Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137825	Population
1640	NCT00719563	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>American Ginseng in Treating Patients With Fatigue Caused by Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719563	Population
1641	NCT00813501	City of Hope Medical Center. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Immunologic Diagnostic Blood Test in Predicting Side-Effects in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer or Other Diseases.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813501	Population
1642	NCT00935090	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>3'-Deoxy-3'-[18F] Fluorothymidine PET Imaging in Patients With Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935090	Population
1643	NCT00899951	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Studying Fentanyl in Patients With Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899951	Population
1644	NCT00716911	City of Hope Medical Center. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Measuring Changes in Blood in Patients at High Risk of Cytomegalovirus Infection After Undergoing Donor Bone Marrow Transplant or Peripheral Blood Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716911	Population
1645	NCT00666211	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Opioid Titration Order Sheet or Standard Care in Treating Patients With Cancer Pain.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666211	Population
1646	NCT00952185	City of Hope Medical Center. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Influenza Vaccine in Preventing Flu in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant and in Healthy Volunteers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952185	Population
1647	NCT00004232	Northwestern University. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Marrow and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004232	Population
1648	NCT00293384	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Aprepitant, Granisetron, & Dexamethasone in Preventing Nausea & Vomiting in Pts. Receiving Cyclophosphamide Before a Stem Cell Transplant.</i>	Population

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

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293384	
1649	NCT00376922	Wake Forest University Health Sciences. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Music in Reducing Anxiety and Pain in Adult Patients Undergoing Bone Marrow Biopsy for Hematologic Cancers or Other Diseases.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376922	Population
1650	NCT00003107	Indiana University School of Medicine. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Interleukin-12 in Treating Patients With Hematologic Cancers or Solid Tumors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003107	Population
1651	NCT00324324	OHSU Knight Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Moxifloxacin in Preventing Bacterial Infections in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324324	Population
1652	NCT00432094	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Germ Cell Tumors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00432094	Population
1653	NCT00082654	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of the Emotional Needs of Caregivers of Stem Cell Transplantation Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082654	Population
1654	NCT03272633	Rutgers, The State University of New Jersey. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Irradiated Donor Cells Following Stem Cell Transplant in Controlling Cancer in Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272633	Population
1655	NCT00006083	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Dalteparin to Prevent Complications in Cancer Patients Receiving Chemotherapy Through a Catheter.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006083	Population
1656	NCT00062231	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Moxifloxacin Compared With Ciprofloxacin/Amoxicillin in Treating Fever and Neutropenia in Patients With Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062231	Population
1657	NCT00946283	Rutgers, The State University of New Jersey. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Lactobacillus in Preventing Infection in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer or Myelodysplastic Syndrome.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946283	Population
1658	NCT02918695	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Comparison of Geriatric Screening Methods in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918695	Population
1659	NCT03964688 / 2018-004135-77	Maastricht University Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Effect of Vitamin C in Autologous Stem Cell Transplantations.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964688	Intervention

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

1660	NCT00726830	M.D. Anderson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Methadone, Morphine, or Oxycodone in Treating Pain in Patients With Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726830	Population
1661	NCT00611351	Lori Maness Harris, MD. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Busulfan, Cyclophosphamide, and Antithymocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611351	Population
1662	NCT02112045	Washington University School of Medicine. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Granix to Disrupt the Bone Marrow Microenvironment in Patients With Multiple Myeloma Undergoing Autologous Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112045	Population
1663	NCT00295997	University of California, San Francisco. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer, Metastatic Kidney Cancer, or Aplastic Anemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295997	Population
1664	NCT03246906	Fred Hutchinson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Comparison of Triple GVHD Prophylaxis Regimens for Nonmyeloablative or Reduced Intensity Conditioning Unrelated Mobilized Blood Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246906	Population
1665	NCT00109993	Case Comprehensive Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Campath-1H + FK506 and Methylprednisolone for GVHD.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109993	Population
1666	NCT00301912	University of California, San Francisco. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Busulfan and Fludarabine Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301912	Population
1667	NCT00184015	University of Southern California. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib and Bevacizumab ("BB-mib-mab") in Patients With Advanced or Recurrent Renal Cell Cancer (RCC).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184015	Population
1668	NCT00003805	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Prevention of Infection in Patients With Hematologic Cancer and Persistent Fever Caused by a Low White Blood Cell Count.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003805	Population
1669	NCT00281814	The Cleveland Clinic. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Caregiver Support in the Coping of Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281814	Population
1670	NCT00281801	Case Comprehensive Cancer Center. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Caregiver Support in the Quality of Life of Patients Who Are Undergoing Donor Bone</i>	Population

		<i>Marrow Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281801	
1671	NCT01045460	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Trial of Activated Marrow Infiltrating Lymphocytes Alone or in Conjunction With an Allogeneic Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor (GM-CSF)-Based Myeloma Cellular Vaccine in the Autologous Transplant Setting in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045460	Population
1672	NCT00006348	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Ondansetron in Treating Patients With Advanced Cancer and Chronic Nausea and Vomiting Not Caused by Cancer Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006348	Population
1673	NCT00104650	Amgen. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of AMG 162 in Subjects With Advanced Cancer Currently Being Treated With Intravenous (IV) Bisphosphonates.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104650	Population
1674	NCT03952832	City of Hope Medical Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Leflunomide in Treating Patients With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952832	Population
1675	NCT00003331	NYU Langone Health. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003331	Population
1676	NCT02663518	Pfizer. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Trial of TTI-621 for Patients With Hematologic Malignancies and Selected Solid Tumors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663518	Population
1677	NCT00004258	Indiana University School of Medicine. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>EMD 121974 in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004258	Population
1678	NCT00003082	University of Arizona. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Advanced Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003082	Population
1679	NCT00068523	Case Comprehensive Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Ultraviolet-B Light Therapy and Allogeneic Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068523	Population
1680	NCT01990144	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Rituximab Plus Bendamustine as Front Line Treatment in Frail Elderly (>70 Years) Patients With DLBCL: a Phase II Multicenter Study of the FIL.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990144	Population
1681	NCT00064311	National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Ravuconazole in Preventing Fungal</i>	Population

		<i>Infections in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064311	
1682	NCT00004036	The Cleveland Clinic. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy Plus Amifostine in Treating Patients With Advanced Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004036	Population
1683	NCT00911859 / 2008-007157-12	Janssen Research & Development, LLC. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Compare CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and VELCADE-Melphalan-Prednisone (VMP) With VMP Alone in Previously Untreated Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911859	Population
1684	NCT00003687	NCIC Clinical Trials Group. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Treatment for Chronic Pain in Patients With Advanced Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687	Population
1685	NCT00042900	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Pyroxamide in Treating Patients With Advanced Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042900	Population
1686	NCT04191941	Timmune Biotech Inc. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Treatment of Hematological Malignancy With Novel CAR-T Cells..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191941	Population
1687	NCT00424242	Northwestern University. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Pemetrexed Disodium in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Leptomeningeal Metastases.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424242	Population
1688	NCT03441958	Ciuss de L'Est de l'Île de Montréal. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>ECT-001 (UM171) Expanded Cord Blood Transplant to Treat High-risk Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441958	Population
1689	NCT02722668	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>UCB Transplant for Hematological Diseases Using a Non Myeloablative Prep.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722668	Studienstatus
1690	NCT00003838	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Specialized Blood Cell Transplants for Cancers of the Blood and Bone Marrow.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003838	Intervention
1691	NCT02102594 / 2013-005362-19	Charite University, Berlin, Germany. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Therapy of Antibody-mediated Autoimmune Diseases by Bortezomib (TAVAB).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102594	Population
1692	NCT00036712	Medical College of Wisconsin. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Light-Emitting Diode Therapy in Preventing Mucositis in Children Receiving Chemotherapy With or Without Radiation Therapy Before Bone Marrow Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036712	Population
1693	NCT00005622	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute.	Population

		2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Lymphoma, or Nonmalignant Hematologic Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005622	
1694	NCT01028716	Fred Hutchinson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028716	Studienstatus
1695	NCT00005606	Northwestern University. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Peripheral Blood Lymphocyte Therapy to Prevent Lymphoproliferative Disorders Caused by Epstein-Barr Virus in Patients Who Have Undergone Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005606	Population
1696	NCT02946333	Celgene. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Assess Disease Burden, in Terms of Health-related Quality of Life and Direct Healthcare Costs, in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Not Candidates for Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Spain.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946333	Population
1697	NCT00769613	Milton S. Hershey Medical Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Emergency Use of Donor Lymphocytes in Treating Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant and Have Cytomegalovirus Infections.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769613	Population
1698	NCT00004181	Northwestern University. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma, Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia, or Agnogenic Myeloid Metaplasia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004181	Population
1699	NCT01053494	Wake Forest University Health Sciences. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Massage Therapy Given by Caregiver in Treating Quality of Life of Young Patients Undergoing Treatment for Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053494	Population
1700	NCT00509691	University of Louisville. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Vaccine Therapy in Treating Patients Who Have Undergone a Donor Stem Cell Transplant and Have Cytomegalovirus Infection That Has Not Responded to Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509691	Population
1701	NCT00133367	Massachusetts General Hospital. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Unrelated Cord Blood Transplantation Using Tacrolimus and Sirolimus.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00133367	Population
1702	NCT00049296	Case Comprehensive Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Thalidomide and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049296	Population
1703	NCT00003938	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Liposomal</i>	Population

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

		<i>Amphotericin B in Treating Granulocytopenia and Persistent Unexplained Fever in Cancer Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003938	
1704	NCT01240525	University College, London. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Lymphocyte Infusion After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Haematological Cancers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240525	Population
1705	NCT03013114	Shandong University. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>A Single-center Clinical Trial of Bortezomib in Management of Immune Thrombocytopenia (ITP).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013114	Population
1706	NCT00044954	University of Texas Southwestern Medical Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Total-Body Irradiation, Fludarabine, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044954	Population
1707	NCT01539083	Janssen Scientific Affairs, LLC. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Velcade (Bortezomib) Consolidation After Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539083	Population
1708	NCT00309842	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Myeloablative Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematological Diseases.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309842	Population
1709	NCT01273766	Wake Forest University Health Sciences. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Deferasirox in Treating Iron Overload Caused By Blood Transfusions in Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273766	Population
1710	NCT00005799	Fred Hutchinson Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005799	Population
1711	NCT00740467 / 2006-001369-14	Institut Paoli-Calmettes. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematological Cancer or Other Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740467	Population
1712	NCT01427881	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427881	Population
1713	NCT03651102	Blood Diseases Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety of Low Dose Thalidomide in Transfusion Dependent Thalassemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651102	Population
1714	NCT00002980	California Cancer Consortium. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Decitabine in Treating Patients With Melanoma or Other Advanced Cancer.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002980	
1715	NCT05089227	Centre Hospitalier Universitaire Dijon. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy of Prolonged Anticoagulation for Primary Prevention of Venous Thromboembolic Disease in Autoimmune Hemolytic Anemia: a Prospective, Phase II, Randomized, Multicenter Study.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05089227	Population
1716	NCT00951626	City of Hope Medical Center. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Standardized Nursing Intervention Protocol for HCT Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951626	Population
1717	NCT00006379	Case Comprehensive Cancer Center. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Non-Ablative Allo HSCT For Hematologic Malignancies or SAA.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006379	Population
1718	NCT00290628	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290628	Population
1719	NCT00002504	Hoag Memorial Hospital Presbyterian. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Interleukin-2 Plus Interferon Alfa in Treating Adults With Metastatic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002504	Population
1720	NCT00770419	Rutgers, The State University of New Jersey. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Perceptions of Burden in Patients With Late-Stage Cancer and Their Caregivers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770419	Population
1721	NCT00513474	Massachusetts General Hospital. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Rasburicase in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer or Other Disease Undergoing Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513474	Population
1722	NCT02931110	Incuron. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of IV CBL0137 in Previously Treated Hematological Subjects.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02931110	Population
1723	NCT05320809	3D Medicines. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of 3D189 in Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05320809	Population
1724	NCT00003960	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003960	Population
1725	NCT01760655	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Reduced-Intensity Conditioning Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760655	
1726	NCT00967343 / 2008-008198-73	Kiadis Pharma. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety of a Donor Lymphocyte Preparation Depleted of Functional Host Alloreactive T-cells (ATIR) in Patients Undergoing a Peripheral Blood Stem Cell Transplant From a Related, Haploidentical Donor.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967343	Population
1727	NCT01652014	University of Medicine and Dentistry of New Jersey. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Single or Double Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652014	Population
1728	NCT04552743	Surbhi Sidana, MD. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>MGTA-145 + Plerixafor in the Mobilization of Hematopoietic Stem Cells for Autologous Transplantation in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04552743	Population
1729	NCT03128359	City of Hope Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>High Dose Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft Versus Host Disease in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Myeloablative or Reduced Intensity Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128359	Population
1730	NCT00073944	BioCryst Pharmaceuticals. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>BCX-1777 in Treating Patients With Refractory Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073944	Population
1731	NCT00006466	LifeTime Pharmaceuticals. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Beta Alethine in Treating Patients With Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006466	Population
1732	NCT00078858	Fred Hutchinson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Mycophenolate Mofetil and Cyclosporine in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies or Metastatic Kidney Cancer Undergoing Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078858	Population
1733	NCT00434161	Swedish Orphan Biovitrum. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Palifermin for the Reduction of Oral Mucositis in Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434161	Population
1734	NCT03333486	Roswell Park Cancer Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Blood Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333486	Population
1735	NCT02728102	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Dendritic Cell/Myeloma Fusion Vaccine for Multiple Myeloma (BMT CTN 1401).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728102	Population
1736	NCT00054236	Case Comprehensive Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy Followed By Umbilical Cord Blood Transplantation in</i>	Population

		<i>Treating Patients With Hematologic Cancer or Severe Aplastic Anemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054236	
1737	NCT03346135	City of Hope Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03346135	Population
1738	NCT03369301	Octapharma. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>The Effect of Subcutaneous Immunoglobulin Gammanorm on the Distribution of IgG Subclasses and on Immunity of Patients With Secondary Immunodeficiency.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369301	Population
1739	NCT03955900	Janssen-Cilag Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Registry Study of Participants With Multiple Myeloma in Latin America.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955900	Intervention
1740	NCT00006251	Fred Hutchinson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total-Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant Followed by Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Hematopoietic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006251	Population
1741	NCT02440464	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Ixazomib for High Risk Multiple Myeloma (BMT CTN 1302).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02440464	Population
1742	NCT00005634	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Suberoylanilide Hydroxamic Acid in Treating Patients With Advanced Solid Tumors That Have Not Responded to Previous Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005634	Population
1743	NCT00014235	Fred Hutchinson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Fludarabine Phosphate and Total-Body Radiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant and Immunosuppression in Treating Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014235	Population
1744	NCT00003398	University of Maryland, Baltimore. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398	Population
1745	NCT03018223	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Calcineurin Inhibitor-Free GVHD Prevention Regimen After Related Haplo PBSCT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018223	Population
1746	NCT01384513	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Two-Step Approach to Reduced Intensity Bone Marrow Transplant for Patients With Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384513	Population

1747	NCT00005988	Dana-Farber Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Marrow Transplantation With Specially Treated Bone Marrow in Treating Patients With Hematologic Cancer That Have Not Responded to Previous Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005988	Population
1748	NCT00003116	Case Comprehensive Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116	Population
1749	NCT00856388	Roswell Park Cancer Institute. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Fludarabine Phosphate, Melphalan, Total-Body Irradiation, Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856388	Population
1750	NCT01749293	University of Illinois at Chicago. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Partially HLA Mismatched (Haploidentical) Allogeneic Bone Marrow Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749293	Population
1751	NCT00025415	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Imatinib Mesylate in Treating Patients With Advanced Cancer and Liver Dysfunction.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025415	Population
1752	NCT00617929	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Antithymocyte Globulin, Clofarabine, and Rituximab in Treating Patients After an Unsuccessful Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617929	Population
1753	NCT04007029	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Modified Immune Cells (CD19/CD20 CAR-T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029	Population
1754	NCT00361140	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Busulfan Safety/Efficacy as Conditioning Prior to Hematopoietic Cell Transplantation (HCT).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00361140	Population
1755	NCT03490084	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Impacts on Health Outcomes and Resources Utilization of Hospital-at-home for Elderly Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490084	Studienstatus
1756	NCT05181501	Nanjing IASO Biotherapeutics Co.,Ltd. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Fully Human BCMA CAR-T (CT103A) in Patients With Newly Diagnosed High-risk Multiple Myeloma (FUMANBA-2).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05181501	Population
1757	NCT03283046	M.D. Anderson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV:	Population

		<i>Study of Lenalidomide/Dexamethasone With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283046	
1758	NCT01179490	SymBio Pharmaceuticals. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety Study of SyB L-0501 for Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01179490	Population
1759	NCT04204980	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04204980	Population
1760	NCT02581007	Northside Hospital, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Reduced Intensity Conditioning Transplant Using Haploidentical Donors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581007	Population
1761	NCT00333190	Dana-Farber Cancer Institute. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>CD8+ T Cell Depletion for GVHD Prophylaxis After Peripheral Blood Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00333190	Population
1762	NCT04751877	Poitiers University Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Multicenter Open Label Phase 3 Study of Isatuximab Plus Lenalidomide and Dexamethasone With/Without Bortezomib in the Treatment of Newly Diagnosed Non Frail Transplant Ineligible Multiple Myeloma Elderly Patients (= 65; < 80 Years)..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04751877	Population
1763	NCT01180569	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide Therapy In Previously Untreated, Advanced Stage Follicular Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180569	Population
1764	NCT03131531	A.O. Ospedale Papa Giovanni XXIII. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Bergamo Lymphoid Cancer Registry.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131531	Studienstatus
1765	NCT00005804	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005804	Population
1766	NCT00997386	University of Arizona. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Reduced Intensity Allogeneic PBSCT to Treat Hematologic Malignancies and Hematopoietic Failure States.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00997386	Population
1767	NCT00800150	City of Hope Medical Center. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Total Marrow and Total Lymph Node Irradiation, Fludarabine, and Melphalan Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Hematological Cancer That Has Not Responded to Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800150	Population
1768	NCT00167180	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Post Transplant Donor Lymphocyte Infusion.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00167180	
1769	NCT03099031	LEO Pharma. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Non Interventional Study of the Validation of the Ottawa Score in Cancer Patients With Venous Thromboembolism (VTE)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099031	Population
1770	NCT03832127	Nantes University Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Evaluation of PET 18F-Fludarabine for the Initial Assessment and End-treatment of Symptomatic Multiple Myeloma Patients</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832127	Population
1771	NCT02237261 / 2013-005485-19	University Hospital Heidelberg. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Bendamustine, Prednisone and Velcade(r) for First-line Treatment of Patients With Symptomatic Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02237261	Population
1772	NCT03221166	IRCCS Burlo Garofolo. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Thalidomide Versus Infliximab in New Onset Crohn's Disease With Poor Prognostic Factors</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221166	Population
1773	NCT00255710	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Cyclophosphamide and/or Mycophenolate Mofetil With or Without Tacrolimus in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255710	Population
1774	NCT01572480	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Smoldering Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572480	Population
1775	NCT01643603	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Dasatinib for Immune Modulation After Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Malignancies</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643603	Population
1776	NCT00001830	National Cancer Institute (NCI). 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Th2 Cells to Prevent Graft-Versus-Host Disease in Bone Marrow Transplants</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001830	Population
1777	NCT00004904	Northwestern University. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004904	Population
1778	NCT01092026	Universitair Ziekenhuis Brussel. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation With Coinfusion of Mesenchymal Stem Cells</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092026	Population
1779	NCT05031897	Thomas Jefferson University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Reduced-Intensity Conditioning for the Prevention of Treatment-Related Mortality in Patients Who Undergo a Hematopoietic Stem Cell Transplant</i> .	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05031897	
1780	NCT00343798	Fred Hutchinson Cancer Center. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Pilot Study to Evaluate the Co-Infusion of Ex Vivo Expanded Cord Blood Cells With an Unmanipulated Cord Blood Unit in Patients Undergoing Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343798	Population
1781	NCT02840110	Cogent Biosciences, Inc. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Long-Term Follow-Up Study of Subjects Treated With ACTR T Cell Product.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840110	Intervention
1782	NCT00482716	St. Bartholomew's Hospital. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Epoetin Alfa or Epoetin Beta With or Without Iron Infusion in Treating Anemia in Patients With Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482716	Population
1783	NCT00825487	ArQule, Inc. (a wholly owned subsidiary of Merck Sharp and Dohme, a subsidiary of Merck & Co., Inc.). 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Dose Escalation Study of ARQ 621 in Adult Patients With Metastatic Solid Tumors and Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825487	Population
1784	NCT01350245	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Marrow Transplantation of Patients in Remission Using Partially Matched Relative Donor.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350245	Population
1785	NCT05005299	Melbourne Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Venetoclax in Combination With Non-myeloablative Conditioning Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05005299	Population
1786	NCT00014482	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Music Therapy to Ease Pain and Emotional Distress in Patients With Hematologic Cancer Who Are Undergoing High-Dose Therapy and Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014482	Population
1787	NCT00006362	Mayo Clinic. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>PS-341 in Treating Patients With Advanced Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006362	Population
1788	NCT00809276	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Allo BMT Using Matched Related/Unrelated Donors With FluBu and HiCY.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809276	Population
1789	NCT04561492	Nantes University Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Relevance of [68Ga]Ga -PentixaFor-PET for Initial Staging and Therapeutic Evaluation of Multiple Myeloma in First Line Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04561492	Population
1790	NCT01558778	Roswell Park Cancer Institute. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Mechanical Stimulation in Preventing Bone Density Loss in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778	
1791	NCT01408563	Massachusetts General Hospital. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Reduced Intensity Double Umbilical Cord Blood Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408563	Population
1792	NCT01133275	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide and Prednisone in Low and Int-1 Myelodysplastic Syndrome (MDS) Non 5q MDS.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133275	Population
1793	NCT00589602	The Cleveland Clinic. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>T-Cell Depletion, Donor Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT), and T-Cell Infusions in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Diseases.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589602	Population
1794	NCT05321862	Nantes University Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Relevance Evaluation of [68Ga]Ga-PentixaFor for Initial Staging and Detection of Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma Patients..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05321862	Population
1795	NCT04935684 / 2020-000673-24	University Hospital, Clermont-Ferrand. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Faecal Microbiota Transplantation After Allogeneic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04935684	Population
1796	NCT01011894	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Older Than 65 Years of Age.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011894	Population
1797	NCT04052880	Ajai Chari. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of SubQ Dara With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Elderly NDMM.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052880	Population
1798	NCT03046381	Karoline Krause. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Tocilizumab in Patients With Schnitzler's Syndrome.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046381	Population
1799	NCT04370483	City of Hope Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Leflunomide for the Treatment of High-Risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370483	Population
1800	NCT03613727	Virginia Commonwealth University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Therapeutic Use of Intravenous Vitamin C in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03613727	Population
1801	NCT00143845	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Low-Intensity Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143845	Population
1802	NCT00890188	National Cheng-Kung University Hospital. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Thalidomide and Tegafur/Uracil(UFUR) in the Treatment of Advanced</i>	Population

		<i>Colorectal Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890188	
1803	NCT00714259	University of Alabama at Birmingham. 2017. <i>ClinicalTrialsGOV: Non-Myeloablative Allogeneic HSCT From HLA Matched Related or Unrelated Donors for the Treatment of Low Grade B Cell Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714259	Population
1804	NCT03212560	Gazi University. 2019. <i>ClinicalTrialsGOV: Exercise Capacity and Physical Activity Levels in Newly Diagnosed Hematologic Malignant Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212560	Population
1805	NCT01930162	Novartis Pharmaceuticals. 2021. <i>ClinicalTrialsGOV: Safety and Tolerability of HSC835 in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Single Umbilical Cord Blood Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930162	Population
1806	NCT00027820	Fred Hutchinson Cancer Center. 2019. <i>ClinicalTrialsGOV: Total-Body Irradiation and Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027820	Population
1807	NCT00417040	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2017. <i>ClinicalTrialsGOV: Collection of Patient-Reported Symptoms and Performance Status Via the Internet.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417040	Population
1808	NCT01529827	Roswell Park Cancer Institute. 2019. <i>ClinicalTrialsGOV: Fludarabine Phosphate, Melphalan, and Low-Dose Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529827	Population
1809	NCT00579111	Baylor College of Medicine. 2016. <i>ClinicalTrialsGOV: Reduced Intensity Preparative Regimen Followed by Stem Cell Transplant (FAB).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00579111	Population
1810	NCT01868490	Siriraj Hospital. 2019. <i>ClinicalTrialsGOV: The Adoptive Immunotherapy for Solid Tumors Using Modified Autologous Cytokine-induced Killer Cells.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868490	Population
1811	NCT00357084	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. <i>ClinicalTrialsGOV: Methotrexate and Glucocorticoids in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Graft-Versus-Host Disease After Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357084	Population
1812	NCT02632786	Prothena Biosciences Ltd.. 2019. <i>ClinicalTrialsGOV: The PRONTO Study, a Global Phase 2b Study of NEOD001 in Previously Treated Subjects With Light Chain (AL) Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632786	Population
1813	NCT01499147	University of Illinois at Chicago. 2018. <i>ClinicalTrialsGOV: Fludarabine Based Conditioning for</i>	Population

		<i>Allogeneic Transplantation for Advanced Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499147	
1814	NCT00296023	University of California, San Francisco. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Stem Cell Transplant in Treating Older or Frail Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00296023	Population
1815	NCT01251575	Fred Hutchinson Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Sirolimus, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-versus-Host Disease in Treating Patients With Blood Cancer Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251575	Population
1816	NCT00004132	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Growth Factor to Prevent Oral Mucositis in Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004132	Population
1817	NCT00089141	Martin, Paul. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Mycophenolate Mofetil (MMF) for Treatment of Chronic Graft-versus-host Disease (GVHD).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089141	Population
1818	NCT00636909	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Nonmyeloablative Allo SCT for the Treatment of Hematologic Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636909	Population
1819	NCT00369291	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>CpG 7909 in Treating Patients Who Have Undergone Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00369291	Population
1820	NCT00697684	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Reduced Intensity Conditioning With Clofarabine, Antithymocyte Globulin (ATG), Total Lymphoid Irradiation (TLI) Followed by Allogeneic Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697684	Population
1821	NCT00006225	Northwestern University. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Breast Cancer or Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225	Population
1822	NCT00146055	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Low-Intensity Preparation and Allogeneic Transplant in Patients With Cancers of the Blood.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146055	Population
1823	NCT00416624	Mayo Clinic. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Epoetin Alfa or Darbepoetin Alfa in Treating Patients With Anemia Caused by Chemotherapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416624	Population
1824	NCT00003572	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Total-Body</i>	Population

		<i>Irradiation, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003572	
1825	NCT00661999	Mayo Clinic. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Darbepoetin Alfa With or Without Iron in Treating Anemia Caused By Chemotherapy in Patients With Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661999	Population
1826	NCT00597714	David Rizzieri, MD. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy Study of T Cell Depleted Allogeneic Non-myeloablative Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00597714	Population
1827	NCT00949052	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Genetic Susceptibility and Risk of Second Cancers in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant for Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949052	Population
1828	NCT00957736	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957736	Population
1829	NCT00898612	Mayo Clinic. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Early Detection of Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898612	Population
1830	NCT00255749	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Epoetin Alfa in Treating Patients With Anemia Who Are Undergoing Chemotherapy for Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255749	Population
1831	NCT00378781	M.D. Anderson Cancer Center. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Heparin or M-EDTA in Preventing Catheter-Related Infections and Blockages in Patients at High Risk for a Catheter-Related Infection.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378781	Population
1832	NCT00014391	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Ribavirin With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients Who Develop RSV Pneumonia Following Peripheral Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014391	Population
1833	NCT00004230	Northwestern University. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Captopril in Treating Patients Undergoing Bone Marrow or Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004230	Population
1834	NCT00003883	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Itraconazole Compared With Fluconazole to Prevent Infections in Patients Undergoing Peripheral Stem Cell or Bone Marrow Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003883	Population

1835	NCT00536601	Roswell Park Cancer Institute. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>High-Dose Chemotherapy With or Without Total-Body Irradiation Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536601	Population
1836	NCT00079222	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Voriconazole Compared With Itraconazole in Preventing Fungal Infections in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079222	Population
1837	NCT00045292	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Valacyclovir in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045292	Population
1838	NCT00874211	Southwest Oncology Group. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>S0702: Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer Receiving Zoledronic Acid for Bone Metastases.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874211	Population
1839	NCT05032820	Marcelo Pasquini, MD. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>MM CAR-T to Upgrade Response BMTCTN1902.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05032820	Population
1840	NCT02223052	Celgene. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Bioequivalence & Food Effect Study in Patients With Solid Tumor or Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223052	Population
1841	NCT03119467	Rhizen Pharmaceuticals SA. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy Study of RP4010, in Patients With Relapsed or Refractory Lymphomas.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03119467	Intervention
1842	NCT02556931	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Shorter Course Tacro After NMA, Related Donor PBSCT With High-dose Posttransplant Cy for Hard-to-Engraft Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556931	Population
1843	NCT00070382	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Darbepoetin Alfa Compared With Epoetin Alfa in Treating Anemia in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070382	Population
1844	NCT00003884	Novartis. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Zoledronate in Treating Patients With Solid Tumors That Have Spread to the Bone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003884	Population
1845	NCT00431873	Mirati Therapeutics Inc. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase II Study of MGCD0103 (MG-0103) in Patients With Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431873	Population
1846	NCT00538850	INSYS Therapeutics Inc. 2014. ClinicalTrialsGOV:	Population

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

		<i>Fentanyl Sublingual Spray in Treating Patients With Breakthrough Cancer Pain.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538850	
1847	NCT00602693	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>T-Regulatory Cell Infusion Post Umbilical Cord Blood Transplant in Patients With Advanced Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602693	Population
1848	NCT01316744 / 2007-002080-27	University of Glasgow. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Ketamine Hydrochloride and Best Pain Management in Treating Cancer Patients With Neuropathic Pain.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316744	Population
1849	NCT03711578	Rhizen Pharmaceuticals SA. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Efficacy and Safety Study of Tenalisib (RP6530), a Novel PI3K d/? Dual Inhibitor in Patients With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (iNHL).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711578	Population
1850	NCT00049465	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Standard Follow-up Compared With Extended Follow-up in Treating Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplantation for Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049465	Population
1851	NCT03314974	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Myeloablative Allo HSCT With Related or Unrelated Donor for Heme Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314974	Studienstatus
1852	NCT00110045 / 2004-002944-90	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012. ClinicalTrialsGOV: <i>Caspofungin Acetate in Treating Aspergillosis in Patients With Hematologic Cancer or in Patients Who Have Undergone a Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110045	Population
1853	NCT00445731	University of Minnesota. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>A Structured Walking Program or Standard Therapy in Cancer Patients Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445731	Population
1854	NCT00445952	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Natural History Study of Fungal Infections of the Blood in Patients With Cancer or in Patients Who Have Undergone a Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445952	Population
1855	NCT00248547	OHSU Knight Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Aprepitant in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Who Are Undergoing a Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248547	Population
1856	NCT00008359	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Caspofungin Acetate Compared With Amphotericin B Liposomal in Treating Patients With Persistent Fever and Neutropenia Following Cancer</i>	Population

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

		<i>Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008359	
1857	NCT00060021	National Cancer Institute (NCI). 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Acupuncture in Treating Mucositis-Related Pain Caused by Chemotherapy in Patients Undergoing Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060021	Population
1858	NCT00376519	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Umbilical Cord Blood T-Regulatory Cell Infusion Followed by Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Leukemia or Other Hematologic Diseases.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376519	Population
1859	NCT01119066	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>HLA-Compatible Related or Unrelated Donors With CD34+ Enriched, T-cell Depleted Peripheral Blood Stem Cells Isolated by the CliniMACS System in the Treatment of Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119066	Population
1860	NCT00800839	M.D. Anderson Cancer Center. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Busulfan and Fludarabine Followed by Post-transplant Cyclophosphamide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800839	Population
1861	NCT01402284	National Cancer Institute (NCI). 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in New Multiple Myeloma Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01402284	Population
1862	NCT01619761	M.D. Anderson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>NK Cells in Cord Blood Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619761	Population
1863	NCT01045382	University of Liege. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>MSC and HSC Coinfusion in Mismatched Minitransplants.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045382	Population
1864	NCT01342289	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Shorter Course Tacrolimus After Nonmyeloablative, Related Donor BMT With High-dose Posttransplantation Cyclophosphamide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342289	Population
1865	NCT04662294	Zhejiang University. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>CD 70 CAR T for Patients With CD70 Positive Malignant Hematologic Diseases.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662294	Intervention
1866	NCT00460460	AstraZeneca. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I, Open-label, Dose Escalation of AZD4877 in Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460460	Population
1867	NCT00054483	National Cancer Institute (NCI). 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib in Treating Patients With Advanced Cancer and Kidney Dysfunction.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054483	Population

1868	NCT00984165	National Cancer Institute (NCI). 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Pilot Study of Radiation-Enhanced Allogeneic Cell Therapy for Progressive Hematologic Malignancy After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984165	Population
1869	NCT00096161	Fred Hutchinson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Pentostatin and Lymphocyte Infusion in Preventing Graft Rejection in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096161	Population
1870	NCT03959358	University Health Network, Toronto. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Desensitize Allergic Reactions to Treatments for Blood Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959358	Studienstatus
1871	NCT04409314	University of California, San Francisco. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Hypoxia-Specific Imaging to Predict Outcomes of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409314	Intervention
1872	NCT00533923	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation From HLA-Matched Unrelated Donor for the Treatment of Hematologic Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533923	Population
1873	NCT00691015	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Sirolimus, Tacrolimus, and Antithymocyte Globulin in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691015	Population
1874	NCT00003538	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Prevention of Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003538	Population
1875	NCT02639559	Washington University School of Medicine. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety and Efficacy of BL-8040 for the Mobilization of Donor Hematopoietic Stem Cells and Allogeneic Transplantation in Patients With Advanced Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639559	Population
1876	NCT03878524	OHSU Knight Cancer Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	Population
1877	NCT00105001	Fred Hutchinson Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil With or Without Sirolimus in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105001	Population

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

1878	NCT02660281	University of Rochester. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>URMC Related Haplo-identical Donor BMT</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660281	Population
1879	NCT05248633	Peking Union Medical College Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy Combined With Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Solitary Plasmacytoma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05248633	Population
1880	NCT05276622	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Patient and Care Partner Experiences Living With Multiple Myeloma (PaCE-MM)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05276622	Population
1881	NCT01527045	Fred Hutchinson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Atorvastatin Treatment in Preventing Severe Acute GVHD After Nonmyeloablative Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527045	Population
1882	NCT00060255	Roswell Park Cancer Institute. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>High-Dose Chemotherapy, Total-Body Irradiation, and Autologous Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255	Population
1883	NCT02640287	Central Hospital, Nancy, France. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Expression of Ku70/XRCC6 in Waldenström's Macroglobulinemia</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640287	Population
1884	NCT02587598	Incyte Corporation. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of INCB053914 in Subjects With Advanced Malignancies</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587598	Population
1885	NCT02069080	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Imaging CXCR4 Expression in Subjects With Cancer Using 64 Cu-Plerixafor</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069080	Population
1886	NCT03711110	Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Cardiovascular Prevention Strategies in Elderly Patients With Cancer (CARTIER Clinical Trial)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711110	Population
1887	NCT02002598	Siyang Leng. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib With Bendamustine and Dexamethasone in Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002598	Population
1888	NCT00045006	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Suberoylanilide Hydroxamic Acid in Treating Patients With Advanced Cancer</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045006	Population
1889	NCT00075478	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed By Donor Stem</i>	Population

		<i>Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075478	
1890	NCT00024063	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2013. <i>ClinicalTrialsGOV: SU006668 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00024063	Population
1891	NCT01158118	Washington University School of Medicine. 2017. <i>ClinicalTrialsGOV: Plerixafor and Sargramostim (GM-CSF) for Mobilization of Allogeneic Sibling Donors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158118	Population
1892	NCT04028115	Thomas Lund. 2021. <i>ClinicalTrialsGOV: Bone Healing During Ninlaro Exposure.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028115	Population
1893	NCT03106324	Celgene. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: A Safety Study of Lenalidomide in Previously Untreated Adult Multiple Myeloma Patients Who Are Not Eligible for Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106324	Population
1894	NCT02566304	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: Reduced Intensity Chemotherapy and Radiation Therapy Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566304	Population
1895	NCT05347485	Janssen Scientific Affairs, LLC. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: A Study of JNJ-68284528 Out-of-Specification (OOS) for Commercial Release in Participants With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05347485	Intervention
1896	NCT03963024 / 2013-002479-16	IRCCS San Raffaele. 2020. <i>ClinicalTrialsGOV: Treosulfan-TMI Conditioning and Rapamycin GvHD Prophylaxis Before Allo-HSCT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03963024	Intervention
1897	NCT04492371	European Myeloma Network. 2021. <i>ClinicalTrialsGOV: COVID-19 Infection and Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04492371	Population
1898	NCT00002556	National Cancer Institute (NCI). 2013. <i>ClinicalTrialsGOV: Combination Chemotherapy With or Without High Dose Cyclophosphamide and Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Previously Untreated Stage I-III Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002556	Population
1899	NCT03336567	GlaxoSmithKline. 2019. <i>ClinicalTrialsGOV: Perceptions of Cell and Gene Therapies (CGT) for the Treatment of Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336567	Population
1900	NCT02890758	David Wald. 2022. <i>ClinicalTrialsGOV: Phase I Trial of Universal Donor NK Cell Therapy in Combination With ALT803.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890758	Population
1901	NCT00002673	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010.	Population

		ClinicalTrialsGOV: <i>Immunotherapy in Treating Patients Who Are Undergoing Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002673	
1902	NCT01010217	M.D. Anderson Cancer Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Mismatched Transplantation Using High-dose Post-transplant Cyclophosphamide.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010217	Population
1903	NCT00001873	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>The Role of Cyclosporine in Blood Cell Transplants With T-Cell Add-Back for Blood Cancers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001873	Population
1904	NCT01864018	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Ixazomib Citrate, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma or Light Chain Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864018	Population
1905	NCT00723099	Fred Hutchinson Cancer Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723099	Population
1906	NCT01246206	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Tacrolimus and Thymoglobulin, as GvHD Prophylaxis in Patients Undergoing Related Donor HCT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246206	Population
1907	NCT02661035	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Allo HSCT Using RIC for Hematological Diseases.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661035	Studienstatus
1908	NCT01084837	PETHEMA Foundation. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Induction Treatment With Velcade and Dexamethasone for Previously Untreated Patients With Multiple Myeloma and Renal Failure.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084837	Population
1909	NCT02861417	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Busulfan, Fludarabine Phosphate, and Post-Transplant Cyclophosphamide in Treating Patients With Blood Cancer Undergoing Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861417	Studienstatus
1910	NCT05490771	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing Copanlisib as a Potential Targeted Treatment in Cancers With PIK3CA Mutations (MATCH-Subprotocol ZIF).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05490771	Intervention
1911	NCT04439357	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing Trametinib as a Potential Targeted Treatment in Cancers With GNAQ or GNA11 Genetic Changes (MATCH-Subprotocol S2).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439357	Population

1912	NCT04439344	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing Binimetinib as a Potential Targeted Treatment in Cancers With NRAS Genetic Changes (MATCH-Subprotocol ZIA)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439344	Population
1913	NCT04439331	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing VS-6063 (Defactinib) as a Potential Targeted Treatment in Cancers With NF2 Genetic Changes (MATCH-Subprotocol U)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439331	Population
1914	NCT04439318	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing Trametinib as a Potential Targeted Treatment in Cancers With NF1 Genetic Changes (MATCH-Subprotocol S1)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439318	Population
1915	NCT04439305	National Cancer Institute (NCI). 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing Dasatinib as a Potential Targeted Treatment in Cancers With DDR2 Genetic Changes (MATCH-Subprotocol X)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439305	Population
1916	NCT04439292	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing Trametinib and Dabrafenib as a Potential Targeted Treatment in Cancers With BRAF Genetic Changes (MATCH-Subprotocol H)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439292	Population
1917	NCT04439279	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing Trametinib as a Potential Targeted Treatment in Cancers With BRAF Genetic Changes (MATCH-Subprotocol R)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439279	Population
1918	NCT04439266	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing Crizotinib as a Potential Targeted Treatment in Cancers With ALK Genetic Changes (MATCH-Subprotocol F)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439266	Population
1919	NCT04439253	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing Crizotinib as a Potential Targeted Treatment in Cancers With ROS1 Genetic Changes (MATCH-Subprotocol G)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439253	Population
1920	NCT04439240	National Cancer Institute (NCI). 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing AZD4547 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With FGFR Genetic Changes (MATCH-Subprotocol W)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439240	Population
1921	NCT04439227	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing AZD1775 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With BRCA Genetic Changes (MATCH-Subprotocol ZII)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439227	Population
1922	NCT04439214	National Cancer Institute (NCI). 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing Nivolumab as a Potential</i>	Population

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

		<i>Targeted Treatment in Cancers With Mismatch Repair Deficiency (MATCH-Subprotocol ZID).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439214	
1923	NCT04439188	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing GSK2636771 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With PTEN Loss of Expression (MATCH-Subprotocol P).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439188	Population
1924	NCT04439175	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing GDC-0032 (Taselisib) as a Potential Targeted Treatment in Cancers With PIK3CA Genetic Changes (MATCH-Subprotocol I).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439175	Population
1925	NCT04439149	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing GSK2636771 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With PTEN Genetic Changes (MATCH-Subprotocol N).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439149	Population
1926	NCT04439136	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing Afatinib as a Potential Targeted Treatment in Cancers With HER2 Genetic Changes (MATCH-Subprotocol B).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439136	Population
1927	NCT04439123	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing AZD5363 as a Potential Targeted Treatment in Cancers With AKT Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Y).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439123	Population
1928	NCT04439110	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Testing Ado-Trastuzumab Emtansine as a Potential Targeted Treatment in Cancers With HER2 Genetic Changes (MATCH-Subprotocol Q).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439110	Population
1929	NCT01316523	University of California, Davis. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316523	Population
1930	NCT02988466	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Reduced Intensity (RIC) Conditioning And Transplantation of HLA-Haplo-HCT.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988466	Population
1931	NCT00965861	SCRI Development Innovations, LLC. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>SCRI Tissue Testing Registry.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965861	Population
1932	NCT00176930	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Stem Cell Transplant for Hematological Malignancy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176930	Population
1933	NCT01350258	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Marrow Transplant Using a Reduced Intensity Regimen That is Given in Two Steps.</i>	Population

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

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350258	
1934	NCT00263484	Gleneagles Hospital. 2011. ClinicalTrialsGOV: <i>Higher Frequency Zoledronic Acid in the Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263484	Population
1935	NCT02474160	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Collection and Storage of Tissue and Blood Samples From Patients With Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474160	Population
1936	NCT00106925	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Long-term Evaluation and Follow-up Care of Patients Treated With Stem Cell Transplants.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106925	Population
1937	NCT01058239	Massachusetts General Hospital. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib Plus Rituximab for EBV+ PTLD.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058239	Population
1938	NCT01215344	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>First Autologous Transplant on Minimal Residual Disease Markers in Previously Untreated Myeloma Undergoing Initial Treatment With Velcade.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215344	Population
1939	NCT00644228	National Cancer Institute (NCI). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Bortezomib in Treating Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644228	Population
1940	NCT01929720	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Cognitive-Behavioral Intervention for Worry, Uncertainty, and Insomnia for Cancer Survivors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929720	Population
1941	NCT01029054	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib and Lenalidomide With Dexamethasone Combination in Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029054	Population
1942	NCT00896454	Amgen. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Denosumab in the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Subjects With Elevated Serum Calcium.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00896454	Population
1943	NCT00001748	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2008. ClinicalTrialsGOV: <i>HLA-Mismatched Peripheral Blood Mobilized Hematopoietic Precursor Cell Transplantation for Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001748	Population
1944	NCT01868828	Peking University People's Hospital. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of PAD Versus Velcade, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Treatment in Subjects With Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868828	
1945	NCT04090619	M.D. Anderson Cancer Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Frequency of Cachexia in Ambulatory Cancer Patients and Psychological Burden in Patients and Their Primary Caregivers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04090619	Intervention
1946	NCT00061581	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Experimental Bone Marrow Transplant Protocol.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00061581	Population
1947	NCT00719888	Fred Hutchinson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Umbilical Cord Blood Transplant, Cyclophosphamide, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematologic Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719888	Population
1948	NCT00305812	NCIC Clinical Trials Group. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide and Melphalan in Treating Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305812	Population
1949	NCT00884312	Amgen. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Extended Carfilzomib Therapy for Patients Previously Enrolled in Carfilzomib Treatment Protocols.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884312	Population
1950	NCT05053100	Mayo Clinic. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Understanding the Risk of Blood Clots and Bleeding in Patients With Hematological Malignancies, HAT Study.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05053100	Population
1951	NCT00683046	University of Chicago. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>T-Cell Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683046	Population
1952	NCT02184533	Susan Knox. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Sodium Selenite and Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02184533	Population
1953	NCT02960646	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Engineered Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960646	Studienstatus
1954	NCT00523848	Roswell Park Cancer Institute. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib, Doxorubicin Hydrochloride Liposome, and Thalidomide as First-line Therapy in Treating Patients With Previously Untreated Stage I, II, or III Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00523848	Population
1955	NCT00112593	Fred Hutchinson Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Fludarabine and Total-Body Irradiation Followed By Donor Stem Cell Transplant and Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating HIV-Positive Patients With or Without Cancer.</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112593	
1956	NCT00305682	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Non-Myeloablative Conditioning for Unrelated Donor Umbilical Cord Blood Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305682	Population
1957	NCT01634217	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Inducible Regulatory T Cells (iTregs) in Non-Myeloablative Sibling Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634217	Population
1958	NCT03217812	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217812	Population
1959	NCT04822337	Wake Forest University Health Sciences. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04822337	Studienstatus
1960	NCT00755040	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Cyclosporine Eye Drops in Preventing Graft-Versus-Host Disease of the Eye in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorder.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755040	Population
1961	NCT04142372	Tampere University Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Tissue Microarray of Hematological Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142372	Population
1962	NCT04341181	Ulrik Lassen. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment Based on Genomic Profiling.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04341181	Intervention
1963	NCT01241552	Merck Sharp & Dohme LLC. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of MK-3415, MK-6072, and MK-3415A in Participants Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium Difficile Infection (MK-3415A-001).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241552	Population
1964	NCT01518465	University of Southern California. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Dalteparin, Lenalidomide, and Low-Dose Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01518465	Population
1965	NCT01513239 / 2011-004994-94	Merck Sharp & Dohme LLC. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of MK-6072 and MK-3415A in Participants Receiving Antibiotic Therapy for Clostridium Difficile Infection (MK-3415A-002).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513239	Population

1966	NCT00003425	University of Kentucky. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase I/II Study of Escalating-Dose Melphalan w/Autologous SCS & Amifostine Cytoproct.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425	Population
1967	NCT02252172 / 2014-002273-11	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252172	Population
1968	NCT00438841	Fred Hutchinson Cancer Center. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone, and Thalidomide in Treating Patients With Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438841	Population
1969	NCT02195479 / 2014-002272-88	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195479	Population
1970	NCT01810588	Weill Medical College of Cornell University. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Targeting the IPA and Matching for the Non-Inherited Maternal Antigen for Haplo-Cord Transplantation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810588	Population
1971	NCT03409692	Mario Boccardo. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Validation of a Personalised Medicine Tool for Multiple Myeloma That Predicts Treatment Effectiveness in Patients.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409692	Population
1972	NCT01353625	Celgene. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Assess Safety and Tolerability of Oral CC-115 for Patients With Advanced Solid Tumors, and Hematologic Malignancies..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353625	Population
1973	NCT01530594	King Faisal Specialist Hospital & Research Center. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone for Induction, in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530594	Population
1974	NCT01713582 / 2012-003380-22	Oncoethix GmbH. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Dose-finding Study of the Bromodomain (Brd) Inhibitor OTX015/ Birabresib (MK-8628) in Hematologic Malignancies (MK-8628-001).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713582	Population
1975	NCT03173092	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Ixazomib (NINLARO(r)) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone (IRD) for the Treatment of Participants With Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173092	Population

1976	NCT00079391	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Stem Cell Transplantation and T-Cell Add-Back to Treat Bone Marrow Malignancies</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079391	Population
1977	NCT02991898	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Adoptive TReg Cell for Suppression of aGVHD After UCB HSCT for Heme Malignancies</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991898	Intervention
1978	NCT02711137	Incyte Corporation. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Open-Label Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Subjects With Advanced Malignancies</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711137	Population
1979	NCT01335399 / 2010-022445-20	Bristol-Myers Squibb. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>PH III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Previously Untreated Multiple Myeloma (ELO 1 Substudy)</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891643	Population
1980	NCT02133924	John Levine. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Multicenter Study Of Natalizumab Plus Standard Steroid Treatment For High Risk Acute Graft-Versus-Host Disease</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133924	Population
1981	NCT03591744	City of Hope Medical Center. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Participants With Plasma Cell Leukemia</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591744	Studienstatus
1982	NCT01335399 / 2010-022445-20	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335399	Population
1983	NCT00241358	Washington University School of Medicine. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Study Evaluating AMD3100 for Transplantation of Sibling Donor Stem Cells in Patients With Hematological Malignancies</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00241358	Population
1984	NCT01697839	Oncotherapeutics. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Serum Vitamin D Levels and Peripheral Neuropathy Among Multiple Myeloma Patients</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697839	Endpunkte
1985	NCT02086942	Yongping Zhai. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Tolerability and Efficacy of Modified VCD Regimens in Previously Untreated Multiple Myeloma</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086942	Population
1986	NCT03741127	Poseida Therapeutics, Inc. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Long-Term Follow-Up Study for Subjects Treated With P-BCMA-101</i> . https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741127	Population
1987	NCT01287741 / 2010-024194-39	Hoffmann-La Roche. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Obinutuzumab in Combination With CHOP Chemotherapy Versus Rituximab With CHOP in</i>	Population

		<i>Participants With CD20-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GOYA).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287741	
1988	NCT00002742	Aronex Pharmaceuticals. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Antifungal Therapy for Fever and Neutropenia in Patients Receiving Treatment for Hematologic Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002742	Population
1989	NCT04977024	City of Hope Medical Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>SARS-CoV-2 Vaccine (COH04S1) Versus Emergency Use Authorization SARS-COV-2 Vaccine for the Treatment of COVID-19 in Patients With Blood Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977024	Intervention
1990	NCT00410657	Fred Hutchinson Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Alemtuzumab and Glucocorticoids in Treating Newly Diagnosed Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone a Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410657	Population
1991	NCT01758042	Massachusetts General Hospital. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Bone Marrow and Kidney Transplant for Patients With Chronic Kidney Disease and Blood Disorders.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758042	Population
1992	NCT00832234 / 2006-003563-31	European Myeloma Network. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab in Untreated Waldenstroms Macroglobulinemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832234	Population
1993	NCT00598624 / 2005-005182-11	IRCCS San Raffaele. 2009. ClinicalTrialsGOV: <i>Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Treosulfan Based Conditioning Prior to Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598624	Population
1994	NCT00507416	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Velcade, Thalidomide, and Dexamethasone Versus Velcade and Dexamethasone Versus Velcade, Melphalan, and Prednisone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507416	Population
1995	NCT02118311	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>Treg Cells for AGVHD in Non-myeloablative UCB Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118311	Population
1996	NCT02129582	Case Comprehensive Cancer Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Targeted Marrow Irradiation, Fludarabine Phosphate, and Busulfan Before Donor Progenitor Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129582	Population
1997	NCT02272803	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase II Study of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab for Newly Diagnosed MM Patients in Japan.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272803	Population

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

1998	NCT05013190	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of NINLARO(r) in Chinese Adults With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05013190	Population
1999	NCT03993912 / 2018-003535-30	University Hospital, Lille. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Compare Lenalidomide and Subcutaneous Daratumumab vs Lenalidomide and Dexamethasone in Frail Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993912	Population
2000	NCT02541383 / 2014-004781-15	Intergroupe Francophone du Myelome. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541383	Population
2001	NCT00361049	Case Comprehensive Cancer Center. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Donor Mesenchymal Stem Cell Infusion in Treating Patients With Acute or Chronic Graft-Versus-Host Disease After Undergoing a Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00361049	Population
2002	NCT03192397	Roswell Park Cancer Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Chemotherapy, Total Body Irradiation, and Post-Transplant Cyclophosphamide in Reducing Rates of Graft Versus Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03192397	Population
2003	NCT01046006	Meletios A. Dimopoulos. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab in Previously Untreated Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046006	Population
2004	NCT01919619	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide and Ipilimumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic or Lymphoid Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01919619	Population
2005	NCT01234129	Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010. ClinicalTrialsGOV: <i>Stem Cell Transplant and Zoledronic Acid Improve Outcome in Previously Untreated Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234129	Population
2006	NCT01302886 / 2010-022029-13	Novartis Pharmaceuticals. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of BHQ880 in Patients With High Risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302886	Population
2007	NCT03016806	University of Rochester. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Umbilical Cord Blood Transplantation From Unrelated Donors.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016806	Population
2008	NCT00907452 / 2008-003486-58	Intergroupe Francophone du Myelome. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Pharmacogenomic Study in Myeloma Patients Treated With Melphalan-prednisone-thalidomide</i>	Population

		<i>or Lenalidomide-dexamethasone.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00907452	
2009	NCT03984097	Takeda. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study to Evaluate Subcutaneous TAK-079 Added to Standard of Care Regimens in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03984097	Population
2010	NCT04804254 / 2020-005196-12	AbbVie. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Evaluate Adverse Events, Change in Disease Activity, Movement of Oral ABBV-623 and ABBV-992 Tablets in the Body of Adult Participants With B-cell Cancers.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04804254	Population
2011	NCT01030302	Janssen Korea, Ltd., Korea. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>A Retreatment Study With Bortezomib for Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030302	Population
2012	NCT01352286	GlaxoSmithKline. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Redirected Auto T Cells for Advanced Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352286	Population
2013	NCT02719613 / 2016-000037-51	Bristol-Myers Squibb. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Continuing Treatment for Participants Who Have Participated in a Prior Protocol Investigating Elotuzumab.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719613	Population
2014	NCT00458822	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan and Autologous Stem Cell Transplant Followed By Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Systemic Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458822	Population
2015	NCT00689936 / 2007-004823-39	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Study to Determine Efficacy and Safety of Lenalidomide Plus Low-dose Dexamethasone Versus Melphalan, Prednisone, Thalidomide in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689936	Population
2016	NCT00057564	Celgene Corporation. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Combination Thalidomide Plus Dexamethasone Therapy vs. Dexamethasone Therapy Alone in Previously Untreated Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00057564	Population
2017	NCT02145039	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>Reduced Intensity Conditioning and Haploidentical Related Bone Marrow for Patients With Hematologic Diseases.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145039	Population
2018	NCT00089167	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Melphalan, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed, Previously Untreated Primary Systemic Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089167	Population

2019	NCT01685814 / 2009-016616-21	Wuerzburg University Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide, Adriamycin, Dexamethasone (RAD) Versus Lenalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (VRD) for Induction in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Followed by Response-adapted Consolidation and Lenalidomide Maintenance.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685814	Population
2020	NCT01698801	Celgene. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Phase 2 Study of Lenalidomide to Evaluate the Efficacy in Japanese Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698801	Population
2021	NCT01852799	Shanghai Changzheng Hospital. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of PAD Followed by Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) to Treat Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852799	Population
2022	NCT01531998	M.D. Anderson Cancer Center. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Lenalidomide/Bortezomib/Dexamethasone & CNTO 328 in Transplant Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531998	Population
2023	NCT01711580	Maastricht Radiation Oncology. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>Re-irradiation of High Grade Gliomas: a Quality of Life Study.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711580	Population
2024	NCT04741906	Copenhagen University Hospital at Herlev. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Outcome of Dental Implant Therapy in Patients Treated With Antiresorptive Medication.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04741906	Population
2025	NCT04282174	Baptist Health South Florida. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>CD34+ Enriched Transplants From HLA-Compatible Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04282174	Population
2026	NCT00665314	Genzyme, a Sanofi Company. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Evaluation of the Safety and Efficacy of the Addition of AMD3100 to a G-CSF Mobilization Regimen in Patients With Lymphoma (NHL and HD) and Multiple Myeloma (MM)..</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00665314	Population
2027	NCT01414855	Genentech, Inc. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Obinutuzumab [RO5072759 (GA101)] in Combination With CHOP Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GATHER).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414855	Population
2028	NCT00002548	Southwest Oncology Group. 2015. ClinicalTrialsGOV: <i>SWOG-9321 Melphalan, TBI, and Transplant vs Combo Chemo in Untreated Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002548	Population
2029	NCT05041933	University Hospital, Limoges. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Secure Outsourcing of Carfilzomib in the Treatment of Multiple Myeloma to the Hospital at Home Setting.</i>	Studienstatus

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

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041933	
2030	NCT05154474	Weprom. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Assessment of Sarcopenia at Diagnosis for Patients With Previously Untreated Metastatic Cancer or Hematologic Malignancy.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05154474	Population
2031	NCT03327597	University of Iceland. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327597	Population
2032	NCT00424983 / 2007-004719-73	Novartis Pharmaceuticals. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>Study of Zoledronic Acid Administered Monthly Versus Every 3 Months in Multiple Myeloma and Breast Cancer Patients Who Were Treated With Zoledronic Acid the Prior Year.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424983	Population
2033	NCT00622336 / 2004-002102-30	Celgene. 2019. ClinicalTrialsGOV: <i>A Companion Study for Studies THAL-MM-003, CC-5013-MM-009, and CC-5013-MM-010 for Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622336	Population
2034	NCT00081939	University of Arkansas. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>UARK 2003-33, Total Therapy III.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081939	Population
2035	NCT03574454	Royal Marsden NHS Foundation Trust. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Machine Learning in Myeloma Response.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574454	Population
2036	NCT01423760	Merck KGaA, Darmstadt, Germany. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Common Safety Follow-up Trial of Tecemotide (L-BLP25).</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423760	Population
2037	NCT01792102	Oncotherapeutics. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of a 60-Minute Infusion of Carfilzomib for Progressive Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792102	Population
2038	NCT01619358	National University Hospital, Singapore. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Genomic-Based Diagnosis, Classification and Targeted Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619358	Population
2039	NCT04151615	Boryung Pharmaceutical Co., Ltd. 2020. ClinicalTrialsGOV: <i>VMP Regimen - Safety, Efficacy, and Optimal Dose Finding Study for Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151615	Population
2040	NCT01607892	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>Safety Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 in Patients With Advanced Hematological Cancer.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607892	Population
2041	NCT00002599	Medical Research Council. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>Combination Chemotherapy and Interferon Alfa With or Without Bone Marrow or Peripheral Stem Cell</i>	Population

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

		<i>Transplantation in Treating Patients With Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002599	
2042	NCT00872300	Nerviano Medical Sciences. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>PHA-739358 for the Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00872300	Population
2043	NCT00222105	University of Kansas Medical Center. 2017. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study Evaluating Efficacy, Toxicity, Harvest Yield and Quality of Life.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00222105	Population
2044	NCT03870451	Wake Forest University Health Sciences. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Cryocompression Therapy for Peripheral Neuropathy in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03870451	Intervention
2045	NCT04131309 / 2018-004333-33	European Myeloma Network. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>A Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04131309	Population
2046	NCT00721123	Hoffmann-La Roche. 2013. ClinicalTrialsGOV: <i>A Long-term Extension Study of Tocilizumab (Myeloma Receptor Antibody [MRA]) in Patients With Rheumatoid Arthritis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721123	Population
2047	NCT00477971	Mayo Clinic. 2016. ClinicalTrialsGOV: <i>Low-Dose Melphalan and Dexamethasone Compared With High-Dose Melphalan Followed By Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Primary Systemic Amyloidosis.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477971	Population
2048	NCT00396331	Genzyme, a Sanofi Company. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>AMD3100 (Plerixafor) With G-CSF in Poor Mobilizing Adult Patients Who Previously Failed Hematopoietic Stem Cell (HSC) Collection/Attempts.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396331	Population
2049	NCT02047253	University of Alabama at Birmingham. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Phase 2 Trial of Carfilzomib for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Following Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047253	Population
2050	NCT05017545	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Carfilzomib and Belatacept for Desensitization.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05017545	Population
2051	NCT04827979	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Daratumumab and Belatacept for Desensitization.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04827979	Population
2052	NCT01139164	Medical University of South Carolina. 2018. ClinicalTrialsGOV: <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Reduced Intensity Pre-transplant Conditioning for the Treatment of High-risk Hematological Malignancies (V3).</i>	Population

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01139164	
2053	NCT04039100	Rigshospitalet, Denmark. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>Family Caregiver Ambassador Support for Family Caregivers of Patients With Hematological Disease.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039100	Population
2054	NCT00184054	University of Southern California. 2014. ClinicalTrialsGOV: <i>Trial of Arsenic Trioxide With Ascorbic Acid in the Treatment of Adult Non-Acute Promyelocytic Leukemia (APL) Acute Myelogenous Leukemia.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184054	Population
2055	NCT04028479	Taproot Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: <i>The Registry of Oncology Outcomes Associated With Testing and Treatment.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028479	Population
2056	NCT00211237	Medtronic Spine LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: <i>CAFE Study - Cancer Patient Fracture Evaluation.</i> https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00211237	Population
2057	NCT02899052 / 2019-004340-30	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2, Open-Label, Multi-Center Study of Venetoclax in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004340-30	Population
2058	NCT04975997 / 2020-000431-49	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 3, Two-Stage, Randomized, Multicenter, Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Subjects with...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49	Population
2059	2020-003781-40	Genmab A/S. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Trial of GEN3014 (HexaBody(r)-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003781-40	Intervention
2060	NCT02045017 / 2013-001903-36	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A PHASE 2 MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF POMALIDOMIDE (CC-4047) IN COMBINATION WITH LOW-DOSE DEXAMETHASONE IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MY...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001903-36	Population
2061	NCT03544281 / 2017-004689-93	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase I/II, Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-Drug Conjugate GSK2857916 Administered in Combination with Lena...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Population

		search/search?query=eudract_number:2017-004689-93	
2062	2019-001138-32	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study GSK2857916 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/Refra...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32	Studienstatus
2063	2020-000382-16	Medical Center - University of Freiburg. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment using a histone deacetylase-inhibitor (HDACi: panobinostat) as a Dara-longevity-inducing, epigenetic agent in combination with bortezomib-dexamethasone...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000382-16	Studienstatus
2064	NCT03287908 / 2017-001997-41	Amgen Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 1/2 Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 701 Monotherapy, or in Combination with Pomalidomide, with and without Dexa...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001997-41	Studienstatus
2065	2016-001209-17	Celgene International II Sàrl. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL, STUDY TO DETERMINE THE SAFETY AND EFFICACY FOR THE COMBINATION OF DURVALUMAB (DURVA) AND DARATUMUMAB (DARA) (D2) IN SUBJECTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPL...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001209-17	Population
2066	2021-001691-41	European Myeloma Network. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A PHASE 3 RANDOMIZED, OPEN-LABEL TRIAL OF SELINEXOR, POMALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (SPd) VERSUS ELOTUZUMAB, POMALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (EloPd) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPL...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001691-41	Studienstatus
2067	2020-000821-22	Karyopharm Therapeutics Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2b, Open-label, Multi-arm Clinical Trial of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexametha...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000821-22	Studienstatus
2068	NCT03361748 / 2017-002245-29	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase 2, multicenter study to determine the efficacy and safety of bb2121 in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Intervention

		search/search?query=eudract_number:2017-002245-29	
2069	2018-003993-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with th...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	Studienstatus
2070	NCT02046070 / 2013-003113-17	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Oral Combination of MLN9708 With Cyclophosphamide and Dexamethasone In Patients With Newly Diagnosed or Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Requ...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003113-17	Population
2071	NCT04484623	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase III, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) versus Pomalidomide plus...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004354-21	Population
2072	2021-001957-30	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 3, Two-Stage, Randomized, Multicenter, Open-Label Study Comparing CC-92480, Bortezomib And Dexamethasone (480Vd) Versus Pomalidomide, Bortezomib And Dexamethasone (PVd) In Subjects With Rel...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001957-30	Studienstatus
2073	2022-001941-19	Hellenic Society of Hematology (EAE). 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001941-19	Studienstatus
2074	2017-003950-18	Hellenic Society of Hematology. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Efficacy of Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Myeloma with Renal Impairment.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003950-18	Population
2075	NCT02626481 / 2015-002221-19	CHRU of Lille. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Multicenter Open label Phase II study of Daratumumab in combination with dexamethasone in Multiple Myeloma resistant or refractory to Bortezomib and Lenalidomide and Pomalidomide - an IFM 2014-04...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19	Population

2076	2018-002816-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of GSK2857916 Administered in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (...)</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29	Intervention
2077	NCT03170882 / 2016-004742-28	Millennium Pharmaceuticals, Inc, a wholly owned subsidiary of Takeda. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2, Randomized, Open-Label Study Comparing Oral Ixazomib/Dexamethasone and Oral Pomalidomide/Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004742-28	Population
2078	2014-002749-23	AGMT gGmbH. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Ixazomib in combination to thalidomide - dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002749-23	Population
2079	2016-003957-14	Karyopharm Therapeutics Inc..0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myelom...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003957-14	Studienstatus
2080	NCT02755597 / 2015-004411-20	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind Study of Bortezomib and Dexamethasone in Combination with Either Venetoclax or Placebo in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004411-20	Population
2081	2011-005103-32	Eli Lilly and Company. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 2 Study of LY2127399 in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005103-32	Population
2082	2008-001175-29	OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Phase II trial evaluating fotemustine (Muphoran) treatment in patients with refractory or relapsing multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001175-29	Population
2083	2006-002588-22	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase II, multicenter study of etoposide, aracytin, dexamethasone</i>	Population

		<i>and bortezomib in patients affected by relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with thalidomide.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002588-22	
2084	2010-018893-19	Aeterna Zentaris GmbH. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase III Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Perifosine Added to the Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients Previously Treated with Bortezomib.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018893-19	Population
2085	NCT00401843 / 2006-001904-36	Centocor B.V.. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Comparing the Combination of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and Velcade(r) versus Velcade alone in Subjects with Relapsed or Re...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001904-36	Population
2086	NCT01324947 / 2010-023343-16	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Open-label, multi-center, single-arm study for the safety and efficacy of pomalidomide (CC-4047) monotherapy for subjects with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma: a companion st...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023343-16	Population
2087	2014-003239-21	Novartis Pharma Services AG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An open-label, multi-center, expanded treatment protocol of oral panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003239-21	Population
2088	2006-004087-31	Novartis Pharma Services AG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase II Study Of Oral LBH589 In Adult Patients With Multiple Myeloma Who Have Received At Least Two Prior Lines Of Therapy And Whose Disease Is Refractory To The Most Recent Line Of Therapy.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004087-31	Population
2089	NCT00773747 / 2008-003752-30	Merck & Co., Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de Vorinostat (MK-0683) o placebo en combinación con bortezomib en pacientes con mieloma multiple An International, Multicenter, Ran...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003752-30	Population
2090	NCT00441168 / 2006-001709-27	Janssen-Cilag International N.V.. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2, Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Velcade(r) when added to Adriamycin-Dexamethasone Treatment versus Vincristine-Adriamycin-D...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Population

		search/search?query=eudract_number:2006-001709-27	
2091	NCT01058434 / 2009-012417-22	Novartis Pharma Services AG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase II, multi-center, non-randomized, open-label study of TKI258 in patients with relapsed or refractory multiple myeloma, who are with or without t(4;14) translocation.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012417-22	Population
2092	NCT02834364 / 2014-004597-42	Universität Heidelberg vertreten durch die kaufmännische Direktorin. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>LGX818 in combination with MEK162 in refractory or relapsed multiple myeloma patients with BRAFV600E or BRAFV600K mutation.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004597-42	Intervention
2093	NCT00708292 / 2007-006279-35	Novartis Pharma Services AG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An open-label, multi-center, Phase I-Ib/II study of AUY922 administered as single agent and in combination with bortezomib with or without dexamethasone in adult patients with relapsed or refractor...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006279-35	Population
2094	NCT00741377 / 2008-000411-15	Novartis Farmacéutica, S.A. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Estudio de Fase Ib, multicéntrico, de determinación de dosis, con un fase II doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, adaptativo, que utiliza varias dosis IV repetidas de BHQ880 en combin...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000411-15	Population
2095	2008-003829-16	GMIHO - Gesellschaft für medizinische Innovation Hämatologie und Onkologie mbH. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An open, randomized clinical phase I/II trial to investigate maximum tolerated dose, efficacy, and safety of lenalidomide/low-dose dexamethasone in combination with continuous oral cyclophosphamide...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003829-16	Population
2096	NCT00478777 / 2006-004532-73	Celgene International Sàrl. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A MULTICENTER, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL EXPANDED ACCESS PROGRAM FOR LENALIDOMIDE PLUS DEXAMETHASONE IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH MULTIPLE MYELOMA.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004532-73	Population
2097	2006-007087-28	FONDAZIONE NEOPLASIE SANGUE ONLUS. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A PHASE II, MULTI-CENTER, OPEN LABEL STUDY OF LENALIDOMIDE, MELPHALAN, PREDNISONONE AND THALIDOMIDE R-MPT IN ADVANCED, RELAPSED, REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS..</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007087-28	Population

2098	2018-003926-10	CHU de Bordeaux. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Prospective comparison of 18F-choline PET/CT and 18F-FDG PET/CT in the initial work-up of Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003926-10	Population
2099	2016-000965-21	Oncopeptides AB. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab..</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21	Studienstatus
2100	NCT00742560 / 2007-006677-83	AbbVie Biotherapeutics Inc. (AbbVie). 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 1b/II, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CSI Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapse...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006677-83	Population
2101	NCT00431769 / 2005-005819-26	Janssen-Cilag EMEA Medical Affairs. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase II, Open-Label Trial Using VELCADE for Re-Treatment of Multiple Myeloma Subjects Following an Initial Response to VELCADE.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005819-26	Population
2102	NCT05201781 / 2020-005521-84	Janssen-Cilag International NV. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Long-term Follow-up Study for Participants Previously Treated with Ciltacabtagene Autoleucl.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005521-84	Intervention
2103	2005-003891-39	HOVON Foundation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Lenalidomide maintenance following tandem autologous stem cell and non myeloablative allogeneic transplantation for patients with multiple myeloma <= 66 years who have been treated in or according...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003891-39	Population
2104	NCT01794520 / 2012-000589-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38	Population
2105	NCT01521533 / 2011-004651-40	NOXXON Pharma AG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A multi-center, open label, uncontrolled, Phase IIa clinical trial evaluating the safety and efficacy of NOX-A12 in combination with a background therapy of bortezomib and dexamethasone (VD) in pre...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004651-40	Population
2106	NCT05060627 / 2021-002125-15	Fundación Pethema. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An open label, multicenter, phase I/II study of belantamab</i>	Population

		<i>mafodotin in combination with Kd for the treatment of relapsed myeloma patients, refractory to lenalidomide.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002125-15	
2107	2008-001885-96	University of Leipzig. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Treatment with Lenalidomide, Bendamustine and Prednisone (RBP) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma after Autologous Stem Cell Transplantation or Conventional Chemotherapy OSHO...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001885-96	Population
2108	NCT03287804 / 2016-003893-42	Autolus Limited. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Single Arm, Open-Label, Multi-Centre, Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of AUTO2, a CAR T Cell Treatment Targeting BCMA and TACI, in Patients with Relapsed or Refractor...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003893-42	Intervention
2109	2006-003854-33	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A multi-centre, randomised study of Zoledronic Acid versus Observation in Patients with Asymptomatic Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003854-33	Population
2110	NCT00907452 / 2008-003486-58	Intergroupe Francophone du Myélome. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Pharmacogenomic study to predict survival, best response and toxicity in newly diagnosed myeloma patients who are either 65 years of age or older treated with either a combination of melphalan-pred...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003486-58	Population
2111	NCT03567616 / 2017-004232-11	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Venetoclax in combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004232-11	Population
2112	2009-017930-35	AB Science. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-parallel group, phase 3 study to compare efficacy and safety of masitinib 9 mg/kg/day in combination with bortezomib and...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017930-35	Population
2113	2008-004264-39	Janssen-Cilag EMEA Medical Affairs. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2, Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of VELCADE(r) on Myeloma related Bone Disease.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004264-39	Population

2114	NCT00416273 / 2005-004948-31	JANSSEN-CILAG GmbH. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Bortezomib as consolidation therapy in patients aged 60 years and younger with multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004948-31	Population
2115	2005-004947-73	JANSSEN-CILAG GmbH. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Bortezomib as consolidation therapy in patients aged 61-75 years with multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004947-73	Population
2116	2006-005320-16	Genzyme Europe BV. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Long-term Observational Follow-up Study of a Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Comparative Trial of AMD3100 (240 µg/kg) plus G-CSF (10 µg/kg) Versus G-CSF (10 µg/kg) plus P...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005320-16	Population
2117	NCT01832727 / 2013-001169-18	Onyx Therapeutics, Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of Oprozomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001169-18	Population
2118	2008-000952-28	Janssen-Cilag International NV (JCI). 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Open-label, Randomized Study of Subcutaneous and Intravenous VELCADE(r) in Subjects With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000952-28	Population
2119	NCT01632150 / 2011-005121-49	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Phase 2a Single-Arm Safety Study of Elotuzumab in Combination with Thalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005121-49	Population
2120	NCT01063907 / 2009-016223-56	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Open-Label, Dose Escalation, Multicenter Phase 1/2 Study of KW-2478 in Combination with Bortezomib in Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016223-56	Population
2121	2014-002494-12	Odense University Hospital. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Magnolia Study Prolonged Protection from Bone Disease in Multiple Myeloma. An open label phase 4 multicenter international randomised trial .</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002494-12	Population
2122	2014-004499-47	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A case control, phase II, monocentric, randomized study, utilizing Zinc as enhancer of immune recovery and immune</i>	Population

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

2130	2007-003945-33	Gesellschaft für Medizinische Innovation -Hämatologie und Onkologie mbH (GMIHO). 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A randomised comparison of daily 25 mg versus 5 mg lenalidomide as maintenance therapy after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma..</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003945-33	Population
2131	NCT03357952 / 2017-002611-34	Janssen-Cilag International N.V.. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination with Daratumumab, Compared with Daratumumab Alone in Subjects...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34	Population
2132	2011-001775-39	AZIENDA SANITARIA DELL'ALTO ADIGE - COMPENSORIO SANITARIO DI BOLZANO. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>PHASE II MULTICENTER CLINICAL TRIAL TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BENDAMUSTINE, DEXAMETHASONE AND THALIDOMIDE IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS AFTER TREATMENT WITH...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001775-39	Population
2133	NCT02541383 / 2014-004781-15	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Study of Daratumumab in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15	Population
2134	NCT00908232 / 2007-001462-33	Janssen-Cilag International N.V.. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2, Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VELCADE(r) in combination with Dexamethasone or VELCADE(r) in combination with Dexamethasone...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001462-33	Population
2135	NCT03275285 / 2017-001940-37	Sanofi-aventis recherche & développement. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Randomized, Open Label, Multicenter Study Assessing The Clinical Benefit Of Isatuximab Combined With Carfilzomib (Kyprolis(r)) And Dexamethasone Versus Carfilzomib With Dexamethasone In Patients Wit...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001940-37	Population
2136	2009-015766-56	Vifor Pharma Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A randomised controlled parallel group open-label study to evaluate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose versus no treatment in anaemic subjects</i>	Intervention

		<i>with multiple myeloma and ir...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015766-56	
2137	NCT01701076 / 2010-022253-42	Kantonsspital St. Gallen. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An open, multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Bendamustine, Lenalidomide (Revlimid(r)) and Dexamethasone (BRd) as 2nd-line therapy for patients with relapsed or refracto...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022253-42	Population
2138	2004-000944-26	HOVON foundation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A randomized phase III study on the effect of Bortezomib combined with Adriamycin, Dexamethasone (AD) for induction treatment, followed by High Dose Melphalan and Bortezomib alone during maintenanc...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000944-26	Population
2139	NCT01045681 / 2009-012359-91	Intergroupe Francophone du Myérome. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Multicenter Phase II Study of Bendamustine, Velcade (Bortezomib) and Dexamethasone (BVD) in the treatment of elderly patients (> or =65 years) with multiple myeloma in 1st relapse or refractory to...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012359-91	Population
2140	2009-010956-93	University of Leeds. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Randomised comparisons, in myeloma patients of all ages, of thalidomide, lenalidomide, carfilzomib and bortezomib induction combinations, and of lenalidomide and combination lenalidomide vorinostat...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010956-93	Population
2141	NCT02928029 / 2016-002438-58	Bayer AG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase Ib/2 trial to evaluate the safety and efficacy of radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in combination with bortezomib and dexamethasone in early relapsed multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58	Population
2142	2018-000386-36	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Pilot study on the efficacy of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) patients in >VGPR/MRD-positive by next generation flow (NGF).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000386-36	Population
2143	2015-004863-35	Hospital District of Helsinki and Uusimaa/Helsinki University Hospital HUS. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A prospective phase II study to assess the minimal residual disease after ixazomib plus lenalidomide plus dexamethasone (IRd) treatment for newly diagnosed transplant eligible patients.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004863-35	Population

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

2144	2009-016871-32	CHU de TOULOUSE. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Randomized Phase III Study Comparing Conventional Dose Treatment Using a Combination of Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (RVD) to High-Dose Treatment with Peripheral Stem Cell Transplan...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016871-32	Population
2145	2007-003784-42	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Dose-finding study of lenalidomide as maintenance therapy in multiple myeloma after allogeneic stem cell transplantation.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003784-42	Population
2146	NCT03539744 / 2017-003838-88	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with t(11;14)-Positive Relapsed or Refractory Multiple...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003838-88	Studienstatus
2147	2014-001052-39	Array BioPharma Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>The FACTOR Study (Filanesib and Carfilzomib Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma): A Multinational, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Filanesib (ARRY-520) + Carfilzomib Versus...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001052-39	Studienstatus
2148	2015-005105-36	Pharmacyclics Switzerland GmbH. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Open-label study of Ibrutinib in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005105-36	Population
2149	2005-003902-27	ORTHO BIOTECH, Division of JANSSEN-CILAG GmbH. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Clinical trial on induction of remission with bortezomib (Vel), cyclophosphamide (C) and dexamethasone (D) in patients until the age of 60 with untreated multiple myeloma and planned high dosage ch...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003902-27	Population
2150	2018-001646-34	CHU CAEN. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A MULTICENTRE OPEN-LABEL PHASE II STUDY OF IXAZOMIB -DARATUMUMAB WITHOUT DEXAMETHASONE (IDARA) IN ELDERLY RELAPSE REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA..</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001646-34	Studienstatus
2151	2008-004529-41	FONDAZIONE NEOPLASIE SANGUE ONLUS. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Safety And Efficacy Of Lenalidomide As Maintenance Therapy In Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Following A Tandem</i>	Population

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

		<i>Autologous-Allogeneic Transplant.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004529-41	
2152	2017-002120-24	Oncopeptides AB. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination with either Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multip...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24	Studienstatus
2153	2019-002161-36	Oncopeptides AB. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Randomized, Controlled, Open-Label Phase 3 Study of Melflufen in combination with Daratumumab Compared with Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36	Studienstatus
2154	2022-001442-38	Janssen-Cilag International NV. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 3 Study Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma who have Received at least 4 Prior Therapies Including an Immunomodulatory Dr...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001442-38	Intervention
2155	2012-003023-38	Friedrich-Schiller-Universität Jena. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Phase II study of Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) followed by Lenalidomide maintenance vs. VMP without maintenance in Myeloma patients not eligible to high-dose chemotherapy and autologous...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003023-38	Population
2156	2008-000007-28	Universitaetsklinikum Wuerzburg. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Lenalidomide (Revlimid(r)), Adriamycin and Dexamethasone (RAD) as an Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Followed by a Risk-Defined Transplant Strategy and Lenalidomide Maintenance...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000007-28	Population
2157	2012-001320-36	University of Leeds. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase II randomised trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) for first relapse or primary refractory multiple myeloma..</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001320-36	Population
2158	2012-005283-97	Onyx Therapeutics. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, and Prednisone versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005283-97	Population

2159	2012-004315-31	Oncopeptides AB. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Open-Label Phase I/IIa Study of the Safety and Efficacy of Melphalan-flufenamide (Melflufen) and Dexamethasone Combination for Patients with Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004315-31	Population
2160	NCT02719613 / 2016-000037-51	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Continuing Treatment for Subjects Who Have Participated in a Prior Protocol Investigating Elotuzumab.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000037-51	Population
2161	2017-000044-18	Fundación PETHEMA. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Induction therapy with bortezomib-melphalan and prednisone (VMP) followed by lenalidomide and dexamethasone (Rd) versus carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus/minus daratumumab, 18...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18	Population
2162	NCT00420849 / 2006-002517-12	Celgene International Sàrl. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A multicenter, single-arm, open-label safety study of lenalidomide plus dexamethasone in previously treated subjects with Multiple Myeloma..</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002517-12	Population
2163	NCT01685814 / 2009-016616-21	Wuerzburg University Hospital. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Lenalidomide, Adriamycin, Dexamethasone (RAD) Versus Lenalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (VRD) for Induction in Newly Diagnosed Multiple Myeloma followed by Response-adapted Consolidation and...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016616-21	Population
2164	2016-003094-18	Karyopharm Therapeutics Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Ca...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	Intervention
2165	NCT03871829 / 2018-004185-34	Janssen-Cilag International N.V.. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (Dara-SC) Administration in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone (DKd) Compared with Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants with Mu...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004185-34	Studienstatus
2166	2007-004007-34	HOVON Foundation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Randomized phase III trial in elderly patients with previously untreated symptomatic Multiple Myeloma comparing MP-Thalidomide (MP-Thal) followed by thalidomide maintenance versus MP-Lenalidomide (...)</i>	Population

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004007-34	
2167	2015-001183-19	Fundación PETHEMA. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Lenalidomide and dexamethasone (Ld) versus Clarithromycin / Lenalidomide [Revlimid(r)] / Dexamethasone (BiRd) as initial therapy in Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001183-19	Studienstatus
2168	2013-001432-22	INSTITUT CURIE. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Multicenter Open label Phase II study of Pomalidomide and Cyclophosphamide and Dexamethasone in relapse/refractory Multiple Myeloma patients who were first treated within the IFM/DFCI 2009 trial.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001432-22	Population
2169	2012-004424-38	Department of Haematology, Aalborg University Hospital. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A randomized, open-label phase III study of Clarithromycin, Sulfamethoxazole/Trimethoprim or observation in combination with standard therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004424-38	Population
2170	2017-001616-11	University Hospital Wuerzburg. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Elotuzumab (E) in Combination with Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (E-KRd) versus KRd prior to and following Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Subs...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001616-11	Population
2171	2015-002380-42	Polish Myeloma Consortium. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Phase 3 Randomized trial of carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone versus lenalidomide alone after stem-cell transplant for multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002380-42	Studienstatus
2172	2009-013778-41	Cephalon, Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Open-Label Study to Determine the Maximum Tolerated Dose and Evaluate the Efficacy and Safety of CEP-18770 in Patients With Relapsed Multiple Myeloma Refractory to the Most Recent Therapy.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013778-41	Population
2173	NCT00256776 / 2005-001628-35	EBMT - CLWP. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A randomized controlled study of Velcade (Bortezomib) plus Thalidomide plus Dexamethasone compared to Thalidomide plus Dexamethasone for the treatment of myeloma patients progressing or relapsing a...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001628-35	Population
2174	2013-001729-26	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register:	Population

		<i>Phase 3b, Randomized Trial of Revlimid(r) (Lenalidomide) Versus Placebo Maintenance Therapy Following Melphalan Prednisone Velcade(r) (Bortezomib) Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001729-26	
2175	2016-000475-24	AGMT gGmbH. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A randomized Phase II, 2-armed study in transplant ineligible (TI) patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) comparing Carfilzomib + Thalidomide + dexamethasone (KTd) versus Carfilzomib...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000475-24	Population
2176	2020-003414-12	Heidelberg Pharma AG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 1/2a, First-in-human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of HDP-101 in Patients with Plasma Cell Disorders Including Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003414-12	Intervention
2177	NCT01023308 / 2009-015507-52	Novartis Pharma Services AG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled phase III study of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015507-52	Population
2178	2021-003284-10	European Myeloma Network (EMN). 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Ciltacabtagene Autoleuvel versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003284-10	Studienstatus
2179	2019-004401-27	Oslo University Hospital, Department of Hematology. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>The REMNANT (RElapse from Mrd Negativity As iNdicatioN for Treatment) study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004401-27	Population
2180	2015-002901-12	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase III study of Lenalidomide and low-dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in newly diagnosed and treatment naïve Multiple Myeloma (KEYNOTE 185)..</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002901-12	Population
2181	2018-002089-37	EUROPEAN MYELOMA NETWORK. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB combined with BORTEZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE (Dara-</i>	Population

		<i>Vcd) VERSUS THE ASSOCIATION OF BORTEZOMIB-THALIDOMIDE-DEXAME...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37	
2182	2016-001681-28	Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Open-Label, Rollover Protocol for Patients Previously Enrolled in Millennium-Sponsored Ixazomib Studies..</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001681-28	Population
2183	NCT00814541 / 2005-000395-41	All Ireland co-operative Oncology Research Group. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Phase II Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Combination Therapy with Velcade? (Bortezomib), Adriamycin, and Dexamethasone (PAD) as Therapy for Patients with relapsed or refra...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000395-41	Population
2184	2012-005804-16	CHU de Toulouse. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Front-line therapy with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) induction followed by autologous stem cell transplantation, CRd consolidation and Lenalidomide maintenance in Newly Diagn...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005804-16	Population
2185	2022-001635-91	DexTech Medical AB. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase I/IIa Study of ODX (OsteoDex) in Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001635-91	Intervention
2186	2019-001264-30	Universitätsklinikum Würzburg. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase I/IIa clinical trial to assess feasibility, safety and antitumor activity of autologous SLAMF7 CAR-T cells in multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001264-30	Intervention
2187	2014-002187-32	Danish Myeloma Study Group. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A randomized placebo-controlled phase II study of clarithromycin or placebo combined with VCD induction therapy prior to high-dose melphalan with stem cell support in patients with newly diagno...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002187-32	Population
2188	2018-002879-17	Amgen Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase Ib/2 Multicenter, Open-label, Expansion Study to Assess the Safety and Efficacy of AMG 420 as Monotherapy in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002879-17	Intervention
2189	NCT01568866 / 2012-000128-16	Onyx Therapeutics, Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of</i>	Population

		<i>Carfilzomib Plus Dexamethasone vs Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000128-16	
2190	2018-000717-20	Medigene AG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Long-Term Follow-Up Clinical Trial of Subjects Treated with PRAME TCR modified T cells, MDG1011.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000717-20	Intervention
2191	NCT02572492 / 2013-003789-15	Nordic Myeloma Study Group. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Phase II study of carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone and high-dose melphalan followed by randomization between observation or maintenance with carfil-zomib and dexamethasone in pa-tients...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003789-15	Population
2192	2021-002531-27	European Myeloma Network (EMN). 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Phase 3 Study of Teclistamab in Combination with Lenalidomide versus Lenalidomide Alone in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell T...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002531-27	Population
2193	NCT04133636 / 2018-004124-10	Janssen-Cilag International NV. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2, Multicohort Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004124-10	Studienstatus
2194	2018-004356-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004356-38	Intervention
2195	2010-023772-71	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1/2 Study of the Oral Form of MLN9708, a Next-Generation Proteasome Inhibitor, Administered in Combination with a Standard Care Regimen of Melphalan and Predni...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023772-71	Population
2196	2014-005137-32	ENCELADUS Pharmaceuticals BV. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase I-IIa, Open label, Multi-Center, Dose Escalating Study to Evaluate the Safety of Intravenous Pegylated Liposomal Dexamethasone Sodium Phosphate (Oncocort) as Monotherapy in Patients with Pr...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Studienstatus

		search/search?query=eudract_number:2014-005137-32	
2197	2005-003843-30	ORTHO BIOTECH, Division of JANSSEN-CILAG GmbH. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Bortezomib and Bendamustine in the Treatment of Refractory/Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003843-30	Population
2198	2008-002768-32	Freistaat Bayern. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A prospective phase I/II, one-arm, one-stage multi-center, open label study of lenalidomide in combination with pioglitazone, dexamethasone and metronomic low-dose chemotherapy with treosulfan in p...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002768-32	Population
2199	2008-006421-13	Wilhelminen Krebsforschung GmbH. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Multicenter Phase II Study: Bendamustine plus Bortezomib plus Dexamethasone in the treatment of stage II/III relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006421-13	Population
2200	2018-001715-79	BioLineRx Ltd.. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Centre Study Evaluating the Safety, Tolerability and Efficacy of Combination Treatment of BL-8040 and G-CSF as compared to Placebo...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001715-79	Intervention
2201	NCT00747877 / 2006-005890-24	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Myeloma X Relapse (Intensive) - A randomised controlled trial to determine the role of a second autologous stem cell transplant as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma f...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005890-24	Population
2202	2011-004426-10	F. Hoffman-La Roche Ltd.. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004426-10	Population
2203	NCT01208766 / 2009-017903-28	HOVON Foundation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A randomized phase III study to compare Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) with High Dose Melphalan followed by Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone (VRD) consolidation and Lenalidomide mai...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017903-28	Population
2204	2013-000326-54	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Newly Dia...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Population

		search/search?query=eudract_number:2013-000326-54	
2205	2020-003091-40	European Myeloma Network - EMN. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>PHASE II STUDY OF IBERDOMIDE (CC220) MAINTENANCE AFTER AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA PATIENTS.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003091-40	Population
2206	NCT00967343 / 2008-008198-73	Kiadis Pharma Netherlands B.V.. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An open-label, uncontrolled, multicenter, multinational study on the efficacy and safety of administration of donor lymphocytes depleted of alloreactive T-cells (ATIR), through the use of TH9402 an...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008198-73	Population
2207	NCT04162210 / 2018-004252-38	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Low-dose Dexamethasone (pom/dex) in Participants wit...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	Studienstatus
2208	2018-003258-25	Odense University Hospital. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Bone Study Bone Healing During Ninlaro Exposure. An open label phase 2 single centre clinical trial .</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003258-25	Studienstatus
2209	2021-003993-30	IDP Discovery Pharma S.L.. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase 1/2 multicenter, open-label, dose-escalation study of IDP-121 in patients with relapsed/refractory hematologic malignancies.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003993-30	Intervention
2210	2012-001051-39	Kuopio University Hospital, Clinic of Internal Medicine/Center of Medicine. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A prospective phase II study to assess immunophenotypic remission after three-drug induction followed by randomized stem cell mobilization, autologous stem cell transplantation and lenalidomide ma...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001051-39	Population
2211	2013-001188-22	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Interleukin 2 and zolendronic acid as maintaining treatment in multiple myeloma patients after autologous bone marrow transplant.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001188-22	Population
2212	NCT02773030 /	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: A	Studienstatus

	2016-000860-40	<i>Phase 1B/2A Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of CC-220 as Monotherapy and in...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40	
2213	NCT03731832	GWT-TUD GmbH. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Pomalidomide, ixazomib, and dexamethasone (Pid) with or without intensification by cyclophosphamide (PICd): A phase II study in relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001757-16	Studienstatus
2214	2013-001443-31	CHU de Nantes. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Phase II trial studying the efficacy of a triplet combination of MLN9708, lenalidomide and dexamethasone as induction prior to, and as consolidation after high-dose therapy with peripheral stem cel...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001443-31	Population
2215	2018-004888-31	GlaxoSmithKline research & development Ltd.. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Long Term Follow-Up of Participants Exposed to GSK3377794 (NYESO- 1c259 T), a Genetically Engineered NY-ESO-1 Specific T Cell Receptor.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004888-31	Intervention
2216	2021-005167-51	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Exploratory Phase 1b/2a Multicenter, Open-Label, Novel-Novel Combination Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Efficacy of CC-92480 (BMS-986348) in Nove...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005167-51	Intervention
2217	2010-020072-33	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Bendamustine, Bortezomib and Dexamethasone (BVD) in the treatment of relapsed or refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020072-33	Population
2218	2014-001546-25	VU University Medical Center. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Short versus extended antibiotic treatment with a carbapenem for high-risk febrile neutropenia in hematology patients with Fever of Unknown Origin: a randomized multicenter open-label non-inferiori...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001546-25	Population
2219	2020-003092-18	Medical University Innsbruck. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Daratumumab in combination with Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (DCPD) in patients with multiple myeloma induced acute renal failure requiring dialysis - "Time Is Kidney in the Treatmen...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003092-18	Population

2220	2004-000511-25	Amgen Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Randomized, Open Label, Active Controlled Study of AMG 162 in Subjects with Advanced Cancer Currently Being Treated with Intravenous Bisphosphonates.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000511-25	Population
2221	2013-002101-62	University of Leeds. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002101-62	Population
2222	NCT02576977 / 2015-002509-13	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13	Population
2223	2018-001741-14	OSPEDALE SAN RAFFAELE. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase I/II dose escalation study evaluating safety and activity of autologous CD34+-enriched hematopoietic progenitor cells genetically modified with a lentiviral vector encoding for the human in...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001741-14	Population
2224	NCT02066454 / 2013-003190-99	CHU de Grenoble. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Evaluation of the use of an oral direct anti-Xa anticoagulant, Apixaban in prevention of venous thromboembolic disease in patients treated with IMiDs during myeloma: a pilot study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003190-99	Population
2225	NCT00508209 / 2006-007022-64	Rigshospitalet. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Phase II study of bortezomib-dexametason and high-dose melphalan in patients relapsing after high-dose melphalan with autologous stem cell support.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007022-64	Population
2226	NCT03651128 / 2018-001023-38	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of BB2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (Rrm) (...)</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38	Studienstatus
2227	2013-005008-32	Cancer Trials Ireland. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase II Study of the Efficacy and Safety of lenalidomide, subcutaneous bortezomib, and dexamethasone combination therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005008-32	Population

2228	2005-003001-85	Austrian Forum against Cancer. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Bortezomib-Doxorubicin-Dexamethasone (BDD) as Treatment for Patients with Multiple Myeloma Presenting with Acute Renal Failure.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003001-85	Population
2229	2016-003801-32	Celgene International II Sàrl. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study to Determine the Efficacy for the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RR...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003801-32	Intervention
2230	2012-001813-17	Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Study of apoptosis related changes and endothelial responses of multiple myeloma patients treated with chemotherapy..</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001813-17	Population
2231	2013-004810-16	Taiho Oncology Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>PHASE 1/2 STUDY OF TAS-120 IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS HARBORING FGF/FGFR ABERRATIONS.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004810-16	Population
2232	2008-004083-39	GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>The combination of Lenalidomide and Dexamethasone with or without intensification by high-dose Melphalan in the treatment of multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004083-39	Population
2233	NCT04643002 / 2020-003024-16	Sanofi-Aventis Recherche & Developpement. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Phase 1-2 UMBRELLA trial evaluating isatuximab with or without dexamethasone in combination with novel agents compared to isatuximab with pomalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory mu...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003024-16	Population
2234	2019-000104-15	CellCentric Ltd. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An open-label Phase I/IIa study to evaluate the safety and efficacy of CCS1477 as monotherapy in patients with advanced haematological malignancies..</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000104-15	Intervention
2235	2021-004137-36	iTeos Belgium SA. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Study of EOS884448 alone, and in combination with iberdomide with or without dexamethasone, in participants with relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Studienstatus

		search/search?query=eudract_number:2021-004137-36	
2236	2016-001205-16	Janssen-Cilag International N.V.. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001205-16	Population
2237	2019-004793-26	Harpoon Therapeutics, Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 1/2 Open-label, Multicenter, Dose Escalation and Dose Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of HPN217 in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004793-26	Intervention
2238	2014-000782-53	Università degli Studi di Torino-Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze della Salute. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN LABEL PHASE II STUDY OF CARFILZOMIB, CYCLOPHOSPHAMIDE AND DEXAMETHASONE (CCyd) as pre transplant INDUCTION and post transplant consolidation or CARFILZOMIB, LENALIDO...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000782-53	Population
2239	2016-004356-30	Pharmacyclics Switzerland GmbH, an AbbVie company. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Extended treatment protocol for subjects continuing to benefit from ibrutinib after completion of ibrutinib clinical trials.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004356-30	Intervention
2240	2005-003587-34	MolMed. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A phase I-II study: infusion of donor lymphocytes transduced with the suicide gene HSV TK, after transplantation of allogeneic T-depleted stem cells from a haploidentical donor in patients with hae...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003587-34	Population
2241	2019-001258-25	University of Leeds. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Risk-Adapted therapy Directed According to Response comparing treatment escalation and de-escalation strategies in newly diagnosed patients with multiple myeloma (NDMM) suitable for stem cell trans...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001258-25	Population
2242	NCT03989414 / 2018-004767-31	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Recommended Dose and Regimen, and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination with Standard Treatments in Su...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004767-31	Population
2243	2012-005713-39	St. Antonius Hospital. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Response to influenza vaccination in lymphoma patients</i>	Population

		<i>treated with CHOP and rituximab (RITUXIVAC).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005713-39	
2244	2013-001418-13	Sanofi-aventis recherche & développement. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase I Dose Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 In Patients with Selected CD38+ Hemat...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001418-13	Population
2245	2015-004398-33	Netherlands Cancer Institute. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	Population
2246	2016-004282-31	Vivolut AB. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>VLX1570 and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Phase 1/2 Study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004282-31	Population
2247	2008-000748-14	Eli Lilly and Company limited. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>An Open Label, Multicenter Phase 2 Study of Single-Agent Enzastaurin HCl in Previously Treated Waldenstrom's Macroglobulinemia or Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000748-14	Population
2248	2014-001394-13	Takeda Development Center Americas, Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy After Initial Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Treated With Stem Cell...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001394-13	Population
2249	NCT03374085 / 2017-001236-19	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 1/2 Multicenter, Open-label Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of CC-92480 Monotherapy and in Combination with Dexamethasone in Subjects with Relapsed and Refractory...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001236-19	Studienstatus
2250	NCT03194867 / 2017-001431-39	Sanofi-aventis recherche & développement. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 1/2 study to evaluate safety, pharmacokinetics and efficacy of isatuximab in combination with REGN2810 in patients with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001431-39	Studienstatus
2251	NCT03525678 /	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 0000.	Intervention

	2017-004810-25	EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or Mo...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25	
2252	2014-004511-36	University Of Leeds. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A randomised phase II trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in combination with Ixazomib, in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients who have relapsed after treatment with tha...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004511-36	Studienstatus
2253	NCT03439293 / 2017-003977-32	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2, Open-Label Study of Ixazomib + Daratumumab + Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003977-32	Population
2254	2017-001491-35	Cellestia Biotech AG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase I/IIA, Multi-Centre, Open-Label, Dose-Escalation Study with Expansion Arms to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of CB-103 Administered Orally in Adu...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001491-35	Intervention
2255	NCT01564537 / 2011-005496-17	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005496-17	Population
2256	2021-001107-33	MUMC. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>SARS-CoV-2 vaccination response in patients with haematological disease.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001107-33	Intervention
2257	NCT03601078 / 2018-000264-28	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2, Multi-cohort, Open-label, Multi-center Study to Determine the Efficacy and Safety of bb2121 in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and in Subjects With High-Risk Multi...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000264-28	Studienstatus
2258	2018-000665-36	Amgen Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Randomized, Open-label, Phase 3 Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000665-36	Studienstatus

2259	2021-002485-41	Sanofi-aventis recherche & developpement. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A randomized, Phase 3, open label study evaluating subcutaneous versus intravenous administration of isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone in adult patients with relapsed an...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002485-41	Studienstatus
2260	2020-006075-15	Amsterdam UMC. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Convalescent Antibody-Mediated Treatment of COVID-19 Infections in Patients with B-cell dysfunction, a Randomized Trial.</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006075-15	Intervention
2261	2007-004749-14	Christie Hospital NHS Foundation Trust. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Assessing the Feasibility of a Single Blind Randomised Controlled Trial to Measure the Effectiveness of D-Alpha-Tocopherol in the Management of Oral Mucositis in Patients Undergoing Conditioning fo...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004749-14	Population
2262	2021-006038-37	Takeda Development Center Americas, Inc. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 1/2 Open-label Study to Investigate the Safety and Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Modakafusp Alfa (TAK-573) as a Single Agent in Patients With Relapsed Refr...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006038-37	Intervention
2263	2009-015767-14	Vifor (International) AG. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A randomised controlled parallel group open-label study to evaluate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose versus no treatment in anaemic subjects with lymphoid malignancies...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015767-14	Population
2264	2021-004151-16	GlaxoSmithKline, S.A.. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Phase 2, Randomized, Parallel, Open-Label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Various Dosing Regimens of Single-Agent Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Participa...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004151-16	Intervention
2265	2017-001736-19	University of Leeds. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A randomised phase II trial of Selinexor, cyclophosphamide and prednisolone vs cyclophosphamide and prednisolone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001736-19	Studienstatus
2266	2011-004608-39	G.I.M.E.M.A. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 0000. EU-Clinical Trials Register:	Population

		<i>Eltrombopag in patients with delayed post transplant thrombocytopenia.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004608-39	
2267	2020-004414-35	Oslo University Hospital. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004414-35	Population
2268	2009-014980-38	CHU de Liège. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Co-transplantation of mesenchymal stem cells and HLA-mismatched allogeneic hematopoietic cells after reduced-intensity conditioning: a phase II randomized double-blind study..</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014980-38	Population
2269	2005-003305-90	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Randomized Phase II Study to Determine the Most Promising Postgrafting Immunosuppression for Prevention of Acute GVHD after Unrelated Donor G-CSF mobilized Peripheral Blood Mononuclear Cell (G-PB...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003305-90	Population
2270	2013-002223-42	Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF THE ANALGESIC EFFICACY AND SAFETY OF THE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF TANEZUMAB (PF-04383119) IN SUBJECTS WITH CANCER...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002223-42	Intervention
2271	2011-000088-28	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>A Randomized Phase III Study to Determine the Most Promising Postgrafting Immunosuppression for Prevention of Acute GVHD after Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation using Nonmyeloabl...</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000088-28	Population
2272	2010-024297-19	CHU de Liege. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Allogeneic hematopoietic cell transplantation from HLA-matched donors after reduced-intensity conditioning: a phase II randomized study comparing 2 GVHD prophylaxis regimen.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024297-19	Population
2273	2008-005181-31	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>PHASE II RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED MULTICENTER EFFICACY AND SAFETY STUDY OF TANEZUMAB AS ADD-ON THERAPY TO OPIOID MEDICATION IN PATIENTS</i>	Population

		<i>WITH PAIN DUE TO BONE METASTASES.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005181-31	
2274	2017-001465-24	Celgene Corporation. 0000. EU-Clinical Trials Register: <i>Long-Term Follow-up Protocol for Subjects Treated with Gene-Modified T cells.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001465-24	Population
2275	NCT05590377 / 2022-002169-14	Takeda. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Modakafusp Alfa Together With Daratumumab Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05590377	Studienstatus
2276	NCT05594797	Hrain Biotechnology Co., Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>Human BCMA Targeted T Cells Injection(BCMA CAR-T)for Subjects With R/R MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05594797	Intervention
2277	ACTRN12622001313729 Nil known.	Australasian Leukaemia & Lymphoma Group. 2022. WHO ICTRP: <i>ALLG MM26/D1: Novel Combinations for Orphan Myeloma: The NORM Platform study: Treatment Specific Appendix - Selinexor, Pomalidomide, Dexamethasone (SPd).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001313729	Studienstatus
2278	ACTRN12622001308785 Nil Known	Australasian Leukaemia & Lymphoma Group. 2022. WHO ICTRP: <i>ALLG MM26/NORM: Novel Combinations for Orphan Myeloma: The NORM platform study Master Protocol.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001308785	Studienstatus
2279	NCT05577000	Thomas Martin, MD. 2022. WHO ICTRP: <i>Anti-BCMA Chimeric Antigen Receptor T Cells for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05577000	Intervention
2280	2022-001941-19	Hellenic Society of Hematology. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With One Line Therapy Who Are Lenalidomide Refractory.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05581875	Studienstatus
2281	NCT05572515 / 2022-000928-37	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (Pvd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05572515	Studienstatus

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

2282	NCT05567601	Baxter Healthcare Corporation. 2022. WHO ICTRP: <i>Doxil/Caelyx BE Study</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05567601	Population
2283	NCT05565391	Pfizer. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Learn About the Medicine (Called Elranatamab) in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05565391	Studienstatus
2284	NCT05565807	Zhejiang ACEA Pharmaceutical Co. Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy Study of An Anti-CD38 Antibody Drug Conjugate in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05565807	Intervention
2285	NCT05560399	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Iberdomide (CC-220) in Combination With Elotuzumab and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05560399	Studienstatus
2286	NCT05556798	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Belantamab Mafodotin and Nirogacestat in People With Multiple Myeloma That Has Not Responded to Treatment or Has Come Back After Treatment</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05556798	Intervention
2287	NCT05552976	Bristol-Myers Squibb. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Evaluate CC-92480 in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone (480Kd) Versus Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (SUCCESSOR-2)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05552976	Studienstatus
2288	NCT05555329	Maarten Seefat. 2022. WHO ICTRP: <i>Alternative Dosing Scheme of Pomalidomide 4 mg Every Other Day Versus Pomalidomide 2 mg and 4 mg Every Day; the POMAlternative Study</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05555329	Population
2289	NCT05546723	Luminary Therapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>LMY-920 for Treatment of Relapsed or Refractory Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05546723	Intervention
2290	ACTRN12622001199707 None	Monash University. 2022. WHO ICTRP: <i>Using real-time feedback of patient-reported outcome measures to direct delivery of standard-of-care therapies in relapsed multiple myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001199707	Studienstatus
2291	NCT05549973	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2022.	Population

		WHO ICTRP: <i>Anlotinib Hydrochloride Capsule Monotherapy and Combination Therapy Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05549973	
2292	NCT05530421	University of Miami. 2022. WHO ICTRP: <i>Selinexor, Venetoclax, and Dexamethasone (XVenD) in t(11;14)-Positive Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05530421	Studienstatus
2293	NCT05521802	Cellular Biomedicine Group Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of C-CAR088 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05521802	Studienstatus
2294	2021-001957-30	Bristol-Myers Squibb. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Evaluate CC-92480, Bortezomib and Dexamethasone (480Vd) Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05519085	Studienstatus
2295	ACTRN12622001158752 ALLG Viber-M MM25	Australasian Leukaemia & Lymphoma Group. 2022. WHO ICTRP: <i>MM25: A phase 1b/II study of the efficacy of Venetoclax, Iberdomide and Dexamethasone (IberVenD) for patients in first or second relapse of Multiple Myeloma with t(11;14).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001158752	Intervention
2296	NCT05535244 / 2021-006816-10	Hoffmann-La Roche. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Cevostamab in Prior B Cell Maturation Antigen (BCMA)-Exposed Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05535244	Intervention
2297	NCT05514990	University of Southern California. 2022. WHO ICTRP: <i>Standard Doses of Bortezomib and Pembrolizumab With or Without Pelareorep for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, AMBUSH Trial.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05514990	Studienstatus
2298	NCT05509374	Samsung Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase II Study of Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone for Myeloma Patients Who Had Relapsed or Progressed After Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05509374	Studienstatus
2299	NCT05503550	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>Pre-Approval Access Single Patient Request for Talquetamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05503550	Intervention

2300	NCT05498545	Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2022. WHO ICTRP: <i>Universal BCMA-targeted LUCAR-B68 Cells in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05498545	Intervention
2301	NCT05493618	Hackensack Meridian Health. 2022. WHO ICTRP: <i>Pembrolizumab, Belantamab and Dexamethasone in Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05493618	Studienstatus
2302	NCT05509530	Xuzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of Anti-BCMA/GPRC5D CAR-T Cell Therapy in Treating Relapsed and Refractory Multiple Myeloma(rr/MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05509530	Intervention
2303	NCT05486975	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022. WHO ICTRP: <i>This is an Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Treatment With CT0591CP in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05486975	Intervention
2304	NCT05497102	Samsung Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Re-induction Followed by the 2nd ASCT in Multiple Myeloma Patients Relapsed After the 1st ASCT.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05497102	Population
2305	NCT05478343	Beijing Immunochina Medical Science & Technology Co., Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of IM21 CAR-T Cells in Patients With Relapsed and Refractory (R/R) Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05478343	Intervention
2306	NCT05172596 / 2021-003747-22	Yamada Hiroyuki. 2022. WHO ICTRP: <i>PHE885 CAR-T therapy in adult participants with relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2013220012	Intervention
2307	NCT05461209 / 2022-001442-38	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05461209	Intervention
2308	NCT05495620	Dong-A University Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Long-term KRd in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05495620	Population

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

2309	NCT05463939	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>Teclistamab Expanded Access Treatment Protocol for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05463939	Intervention
2310	NCT05438394	Peking University People's Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Clinical Study of Safety and Tolerability of Melphalan Hydrochloride for R/R MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05438394	Studienstatus
2311	NCT05201781 / 2020-005521-84	Ei Fujikawa. 2022. WHO ICTRP: <i>A Long-term Study for Participants Previously Treated with Ciltacabtagene Autoleucl.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2033220220	Intervention
2312	NCT05455320 / 2021-000202-22	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Comparing Talquetamab in Combination With Daratumumab or in Combination With Daratumumab and Pomalidomide Versus Daratumumab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05455320	Population
2313	NCT05462639	Pfizer. 2022. WHO ICTRP: <i>Elranatamab Expanded Access Protocol in Adults With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05462639	Intervention
2314	NCT05430945	Zhejiang University. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of BCMA-targeted CAR-T Cells Therapy for Refractory/Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05430945	Intervention
2315	ACTRN12622000856718 ISB 1442-101	Ichnos Sciences SA. 2022. WHO ICTRP: <i>A First-in-Human Study of Single-Agent ISB 1442 in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622000856718	Intervention
2316	NCT05427812	Ichnos Sciences SA. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase 1/2 Study of ISB 1442 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05427812	Intervention
2317	NCT05412329	Shanghai Changzheng Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Dual Targeted CD19/BCMA FASTCART GC012F in Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05412329	Intervention
2318	2021-002485-41	Sanofi-aventis recherche & developpement. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase 3 study evaluating subcutaneous versus intravenous administration of isatuximab in combination</i>	Studienstatus

		<i>with pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002485-41-HU	
2319	NCT05405166	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>SC Versus IV Isatuximab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in RRMM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05405166	Population
2320	2021-004028-13	Imperial College London. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of DTP3 in patients with relapsed or refractory multiple myeloma or diffuse large B-cell lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13777452	Studienstatus
2321	JPRN-UMIN000047806	Sanofi K.K.. 2022. WHO ICTRP: <i>Sarclisa Specified Drug Use Investigation (Monotherapy / with Dexamethasone / with Carfilzomib and Dexamethasone) (Relapsed or refractory multiple myeloma).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000047806	Studienstatus
2322	NCT05393024	Fondazione EMN Italy Onlus. 2022. WHO ICTRP: <i>Observational Study in Patient With MMRR Treated With Belantamab Mafotidine on Monotherapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05393024	Intervention
2323	CTRI/2022/05/042713 NIL;Protocol No - 209628 Version - 1 dated 21 Jan 2022	GlaxoSmithKline Research Development Limited. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/05/042713	Intervention
2324	NCT05411497	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Adoptive Transfer of MUC1 Activated T Cells for the Treatment of MUC1 Positive Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05411497	Studienstatus
2325	NCT05376345	Weijun Fu. 2022. WHO ICTRP: <i>BCMA-targeted LCAR-BCDR Cells in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05376345	Intervention
2326	NCT05396885	Arcellx, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of CART-ddBMCA in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05396885	Intervention
2327	NCT04910568 / 2021-000238-33	Genentech Inc. c/o F.Hoffman-La Roche Ltd. 2022. WHO ICTRP: <i>A study to evaluate safety, pharmacokinetics, and activity of cevostamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53331091	Studienstatus
2328	NCT05408026	Alliance Foundation Trials, LLC.. 2022. WHO ICTRP:	Studienstatus

		<i>Study of Combination POM, BTZ, Low-Dose DEX, and DARA (PVD-DARA) in Patients With RRMM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05408026	
2329	NCT05372354 / 2021-005167-51	Bristol-Myers Squibb. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Evaluate Safety, Drug Levels and Effectiveness of CC-92480 (BMS-986348) in Combination With Other Treatments in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05372354	Population
2330	NCT05363111	City of Hope Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Radioimmunotherapy (111Indium/225Actinium-DOTA-daratumumab) for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05363111	Studienstatus
2331	NCT05363800	Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase I Study of HRS-3738 in Recurrent and Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma and Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05363800	Population
2332	NCT04771078	Hayakawa Jin. 2022. WHO ICTRP: <i>EXPANDED ACCESS PROTOCOL (EAP) FOR SUBJECTS RECEIVING IDECABTAGENE VICLEUCEL THAT IS NONCONFORMING FOR COMMERCIAL RELEASE.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2053220006	Intervention
2333	NCT05346809	Divaya Bhutani. 2022. WHO ICTRP: <i>Isatuximab During Stem Cell Collection and Transplant in Patients With Multiple Myeloma and Lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05346809	Population
2334	NCT05346198	Shanghai Simnova Biotechnology Co.,Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>Evaluate CART-BCMA in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05346198	Intervention
2335	NCT05336383	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase II Study of Salvage Radiation Treatment After B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05336383	Intervention
2336	NCT05391750	Emory University. 2022. WHO ICTRP: <i>Venetoclax and Tocilizumab for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory t(11;14) Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05391750	Intervention
2337	NCT05338775 / 2021-005073-22	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With</i>	Intervention

		<i>Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338775	
2338	NCT05331313	Hospices Civils de Lyon. 2022. WHO ICTRP: <i>The Aim is to Identify Recurrent Genomic Mutations and/or Predisposing Polymorphisms in Patients With Sporadic Cases of Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05331313	Intervention
2339	NCT05286229	Satomi Natsuko. 2022. WHO ICTRP: <i>[M22-984] A Study to Assess Adverse Events and Change in Disease State of Intravenously (IV) Infused ABBV-383 of Adult Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210079	Intervention
2340	NCT05308654 / 2021-005849-33	AbbVie. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Assess the Adverse Events and Change in Disease Activity in Adult Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Receiving Oral ABBV-453 Tablets.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05308654	Intervention
2341	NCT05312255	Roswell Park Cancer Institute. 2022. WHO ICTRP: <i>Non-chemotherapeutic Interventions for the Improvement of Quality of Life and Immune Function in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05312255	Population
2342	NCT05297240	PETHEMA Foundation. 2022. WHO ICTRP: <i>Retrospective Study of the Use of Belantamab Mafodotin (Blenrep(r)) in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in Spain..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05297240	Intervention
2343	NCT05286229	AbbVie. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Assess Adverse Events and Change in Disease State of Intravenously (IV) Infused ABBV-383 of Adult Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05286229	Intervention
2344	NCT05325801	Zhejiang University. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of CAR-T Cells Targeting Both BCMA and GPRC5D in Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05325801	Intervention
2345	NCT05308225	Sorrento Therapeutics, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Assess Anti-CD38 Antibody Drug Conjugate in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05308225	Intervention
2346	NCT05289492	iTeos Belgium SA. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Novel Regimens in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05289492	Studienstatus

		492	
2347	KCT0007076	The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Efficacy and tolerability of daratumumab in combination with retreated lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients who priorly were exposed to treatment with lenalidomide - a phase 2 multicenter study.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007076	Population
2348	NCT05302648	Hrain Biotechnology Co., Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>To Evaluate the Safety and Efficacy of Human Derived Anti-BCMA CAR-T Injection for Subjects With R/R MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05302648	Intervention
2349	NCT05288062	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Immunomodulatory Drugs (Lenalidomide With or Without Pomalidomide) in Combination With a Corticosteroid Drug (Dexamethasone) for the Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05288062	Studienstatus
2350	NCT05083169 / 2020-004742-11	Fujikawa Ei. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Teclistamab in Combination with Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210635	Population
2351	NCT05028348	European Myeloma Network. 2022. WHO ICTRP: <i>Clinical trial to compare selinexor pomalidomide dexamethasone combination with elotuzumab pomalidomide dexamethasone in multiple myeloma patients that have already received previous treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001691-41-GR	Studienstatus
2352	NCT05266768	Huazhong University of Science and Technology. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Evaluate the Safety, Tolerance, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of IBI346.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05266768	Intervention
2353	NCT05259839 / 2021-005587-22	TeneoOne Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenously (IV) Infused ABBV-383 in Combination With Anti-Cancer Regimens for the Treatment of Adult Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05259839	Studienstatus
2354	NCT05271682	Jiangsu Chia Tai Fenghai Pharmaceutical Co., Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Evaluating Safety, Tolerability and Clinical Activity of FHND6091 in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05271682	Intervention

2355	JPRN-jRCT2031210607	Ishibashi Hideyasu. 2022. WHO ICTRP: <i>An Expanded Access Program for belantamab mafodotin in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210607	Intervention
2356	NCT05227144	Oric Pharmaceuticals. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of ORIC-533 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05227144	Intervention
2357	NCT04484623	Kakinuma Yuki. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase III Study of Belantamab Mafodotin plus Pomalidomide and Dexamethasone vs Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone in Participants with RRMM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210067	Population
2358	NCT05243342	Genentech, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of XMAB24306 in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05243342	Studienstatus
2359	NCT05308875	Bioray Laboratories. 2022. WHO ICTRP: <i>Efficacy and Safety Evaluation of PD1-BCMA-CART.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05308875	Intervention
2360	NCT05236621	Qilu Pharmaceutical Co., Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of the Efficacy and Safety of Pomalidomide Capsules Combined With Low-Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05236621	Studienstatus
2361	NCT05217082	Bristol-Myers Squibb. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Assessing the Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) With Triple Class Exposure.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05217082	Studienstatus
2362	NCT05201781 / 2020-005521-84	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Long-term Study for Participants Previously Treated With Ciltacabtagene Autoleucl.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201781	Intervention
2363	NCT05203003	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2022. WHO ICTRP: <i>Prospective Evaluation of the Prognostic Impact of Measurable Residual Disease (MRD) Within a Phase III Study Comparing a Fixed Duration Therapy Versus Continuous Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Requiring a First Salvage Treatment..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05203003	Studienstatus
2364	NCT05201118	Chunrui Li. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of a Fully</i>	Intervention

		<i>Human BCMA-targeting CAR (CT103A) Combined With Selinexor in Patients With Relapsed/Refractory Extramedullary Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201118	
2365	NCT05228470	Pfizer. 2022. WHO ICTRP: <i>MagnetisMM-8: Study Of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Chinese Participants With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05228470	Intervention
2366	NCT05219721	Chunrui Li. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of CAR-GPRC5D in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05219721	Intervention
2367	NCT05191472	Alfred Chung, MD. 2022. WHO ICTRP: <i>Pembrolizumab for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma After Anti-BCMA CAR-T Therapies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05191472	Intervention
2368	CTRI/2021/12/038872 NIL	Dr Lingaraj Nayak. 2022. WHO ICTRP: <i>A study on randomized comparison of two different regimen(PCD vs PD)in relapsed/refractory multiple myeloma after failure of PI and lenalidomide in previous line of treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/12/038872	Studienstatus
2369	NCT05172596 / 2021-003747-22	Novartis Pharmaceuticals. 2022. WHO ICTRP: <i>PHE885 CAR-T Therapy in Adult Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05172596	Intervention
2370	NCT05183139	Takeda. 2022. WHO ICTRP: <i>A Multicenter In-class Transition Study of Ixazomib Combined With Pomalidomide and Dexamethasone or With Lenalidomide and Dexamethasone in Adults With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05183139	Studienstatus
2371	NCT05160584	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Real-Life Current Standards of Care in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05160584	Studienstatus
2372	NCT05164250	Regeneron Pharmaceuticals. 2021. WHO ICTRP:.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05164250	Intervention
2373	ChiCTR2100054121	Henan Cancer Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>A multicenter, open, prospective, single-arm clinical study of ixazomib/pomalidomide/dexamethasone (IxaPD) in the treatment of patients with first relapsed multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054121	Studienstatus

		00054121	
2374	ChiCTR2100054106	Henan Cancer Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Real-world study of pomalidomide-containing regimens in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054106	Population
2375	ISRCTN26168155 Nil known;Nil known;GO43227	Genentech Inc. 2021. WHO ICTRP: <i>An open-label, multicenter, Phase Ib trial evaluating the safety, pharmacokinetics, and activity of subcutaneous cevostamab (BFCR4350A) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN26168155	Intervention
2376	2021-004137-36	iTeos Belgium SA. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of EOS884448 alone, and in combination with iberdomide with or without dexamethasone, in participants with relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004137-36-BE	Studienstatus
2377	ChiCTR2100054012	Cancer Hospital Affiliated to Guangxi Medical University. 2022. WHO ICTRP: <i>The Safety and Efficacy of SKB394-B Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054012	Intervention
2378	NCT05153330	Biomea Fusion Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of BMF-219, a Covalent Menin Inhibitor, in Adult Patients With AML, ALL With KMT2A/MLL1r, NPM1 and Other Mutations.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153330	Population
2379	NCT05150522	Shenzhen University General Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>B Cell Maturation Antigen Targeted CAR-T Cells in Treatment With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05150522	Intervention
2380	NCT05137054 / 2020-004638-39	Regeneron Pharmaceuticals. 2022. WHO ICTRP: <i>REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) Plus Other Cancer Treatments for Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05137054	Studienstatus
2381	NCT05117008	Medical College of Wisconsin. 2022. WHO ICTRP: <i>Maintenance Belantamab Mafodotin (Blenrep(r)) After B-cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05117008	Intervention
2382	NCT05020236 / 2021-000044-22	Kawai Norisuke. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of PF-06863135 Monotherapy and PF-06863135 + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory</i>	Studienstatus

		<i>Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210098	
2383	NCT04702425	Suzuki Kazuyuki. 2022. WHO ICTRP: <i>A phase Ib, multicenter study of VOB560 in combination with MIK665 in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma, relapsed/refractory acute myeloid leukemia, or relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210091	Intervention
2384	NCT05139225	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of TTI-622 in Combination With Daratumumab Hyaluronidase-fihj in People With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05139225	Studienstatus
2385	TCTR202110270 04 Nil Known	Chalermphrakiat Grant, Faculty of Medicine Siriraj Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>The use of protease inhibitor in multiple myeloma patients who refractory to bortezomib.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20211027004	Population
2386	2021-004151-16	GlaxoSmithKline, S.A.. 2021. WHO ICTRP: <i>Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-14).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004151-16-ES	Intervention
2387	2020-004513-13	EMN RESEARCH ITALY IMPRESA SOCIALE S.R.L.. 2022. WHO ICTRP: <i>Treatment with Isatuximab and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma Patients (Isabel study).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004513-13-IT	Population
2388	NCT05121103	Epizyme, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05121103	Population
2389	NCT05182073	Fate Therapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>FT576 in Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05182073	Studienstatus
2390	NCT05014412	Kawai Norisuke. 2022. WHO ICTRP: <i>MagnetisMM-9: Study of PF-06863135 Monotherapy in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210103	Intervention
2391	NCT05170789	Tulane University School of Medicine. 2022. WHO ICTRP: <i>Elotuzumab, Selinexor, and Dexamethasone for Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05170789	Studienstatus

		789	
2392	2021-001005-67	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2022. WHO ICTRP: <i>Allogeneic stem cell transplantation vs. conventional therapy as salvage therapy for relapsed / progressed patients with multiple myeloma after first-line therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001005-67-DE	Studienstatus
2393	NCT05066646	Nanjing IASO Biotherapeutics Co.,Ltd. 2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 1/2 Study of a Fully Human BCMA-targeting CAR (CT103A) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (FUMANBA-1).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05066646	Intervention
2394	NCT05064358	GlaxoSmithKline. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05064358	Intervention
2395	ChiCTR2100051313	Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University. 2022. WHO ICTRP: <i>Exploratory Phase I Trial of Anti-BCMA Universal CAR-T Therapy For Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051313	Intervention
2396	NCT05060627 / 2021-002125-15	PETHEMA Foundation. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Belantamab Mafodotin in Combination With Kd for the Treatment of Relapsed Myeloma Patients, Refractory to Lenalidomide.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05060627	Population
2397	NCT05083169 / 2020-004742-11	Janssen-Cilag International NV. 2021. WHO ICTRP: <i>A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab verses an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004742-11-NL	Population
2398	NCT05052970	CSPC Zhongnuo Pharmaceutical (Shijiazhuang) Co., Ltd.. 2021. WHO ICTRP: <i>Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Injection, Bortezomib and Dexamethasone in the Treatment of R/R MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05052970	Studienstatus
2399	NCT05053607	Pack Health. 2022. WHO ICTRP: <i>Real World Insights During Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma With Isatuximab.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05053607	Intervention
2400	DRKS00026023	AMGEN (Europe) GmbH. 2022. WHO ICTRP: <i>Description of (re-)induction therapies prior to a planned</i>	Studienstatus

	S-232/2021	<i>stem cell transplantation in patients with relapsed / refractory multiple myeloma in Germany.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00026023	
2401	ChiCTR2100050710	Anqing Municipal Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>A real-world study of pomalidomide-containing regimens in the treatment of patients with high risk newly diagnosed multiple myeloma and relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050710	Population
2402	NCT05083169 / 2020-004742-11	Janssen-Cilag International NV. 2022. WHO ICTRP: <i>A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab versus an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004742-11-DK	Population
2403	NCT05066022	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study to Assess the Safety and Efficacy of CT0590 in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05066022	Intervention
2404	NCT05027594 / 2020-004351-32	Nerviano Medical Sciences. 2022. WHO ICTRP: <i>Ph I Study in Adult Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05027594	Studienstatus
2405	NCT05028348	European Myeloma Network. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Combination of Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) Versus Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EloPd) in Subject With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05028348	Studienstatus
2406	NCT05065047	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Belantamab Mafadotin Maintenance Therapy After Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Relapse Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05065047	Intervention
2407	NCT05020639	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study of TQB3820 in Patients With Hematological Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020639	Intervention
2408	NCT05083169 / 2020-004742-11	Janssen-Cilag International NV. 2021. WHO ICTRP: <i>A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab versus an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or</i>	Population

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

		<i>Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004742-11-ES	
2409	NCT05020444	Marcela V. Maus, M.D.,Ph.D.. 2021. WHO ICTRP: <i>TriPRIL CAR T Cells in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020444	Studienstatus
2410	NCT05083169 / 2020-004742-11	Janssen-Cilag International NV. 2022. WHO ICTRP: <i>A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab verses an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004742-11-DE	Population
2411	NCT05008536	Xinqiao Hospital of Chongqing. 2021. WHO ICTRP: <i>Anti-BCMA CAR-NK Cell Therapy for the Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05008536	Intervention
2412	NCT05055791	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co., Ltd.. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study to Evaluate the Safety and Tolerance of SYHX1903 in Patients With Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05055791	Population
2413	NCT05007418	Sorrento Therapeutics, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Assess Allogeneic Anti-CD38 A2 Dimeric Antigen Receptor T Cells in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05007418	Intervention
2414	ChiCTR2100049723	Chongqing University Cancer Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Efficacy of Chidamide plus BVD versus BVD in patients with relapse/refractory MM: a prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049723	Studienstatus
2415	NCT04649359 / 2020-004533-21	Kawai Norisuke. 2022. WHO ICTRP: <i>MagnetisMM-3: Study Of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One PI, One IMiD and One Anti-CD38 mAb.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210228	Intervention
2416	NCT05000450	Allogene Therapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of ALLO-605 an Anti-BCMA Allogeneic CAR T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05000450	Studienstatus
2417	NCT05014412	Pfizer. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Learn About the Study Medicine (Elranatamab) in Participants With Multiple Myeloma That Has Come Back After Responding</i>	Intervention

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

		<i>to Treatment or Has Not Responded to Treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05014412	
2418	NCT04998747	Amgen. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Subcutaneous (SC) AMG 701 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04998747	Intervention
2419	NCT04984434	Shandong New Time Pharmaceutical Co., LTD. 2021. WHO ICTRP: <i>Phase 1 Study of F182112 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04984434	Intervention
2420	ChiCTR2100048888	The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: <i>The clinical study of anti-GPRC5D-CAR-T in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048888	Intervention
2421	ChiCTR2100048954	Jiangsu Province Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>A real-world study on the efficacy and safety of selinesol combined with pomalidomide and dexamethasone in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma with extramedullary lesions.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048954	Studienstatus
2422	ChiCTR2100048887	The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: <i>The clinical study of anti-?-CAR-T in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048887	Intervention
2423	NCT05011097	Wuhan YZY Biopharma Co., Ltd.. 2021. WHO ICTRP: <i>A Phase I Clinical Trial of Y150 in the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05011097	Intervention
2424	NCT04975399 / 2020-005968-64	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CC-92328 in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04975399	Intervention
2425	NCT05020236 / 2021-000044-22	Pfizer Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000044-22-SE	Studienstatus
2426	NCT04989140	Peking Union Medical College Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>Study of Pomalidomide, Oral Dexamethasone and Ixazomib in Patients With Relapsed MM Who Have Received Lenalidomide.</i>	Studienstatus

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989140	
2427	NCT04973605 / 2021-003614-39	BeiGene. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b/2 Study of BGB-11417 in Monotherapy and in Various Combinations With Dexamethasone and Carfilzomib in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04973605	Studienstatus
2428	NCT04965155	EMN Research Italy. 2021. WHO ICTRP: <i>A Trial for Relapsed Multiple Myeloma Patients (Isatuximab-dexamethasone).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965155	Population
2429	NCT04975997 / 2020-000431-49	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (Dvd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04975997	Population
2430	JPRN-jRCT2051210043	Okazuka Kiyoshi. 2021. WHO ICTRP: <i>A PHASE 3, RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY COMPARING IBERDOMIDE, DARATUMUMAB AND DEXAMETHASONE (IberDd) VERSUS DARATUMUMAB, BORTEZOMIB, AND DEXAMETHASONE (Dvd) IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) (EXCALIBER-RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210043	Studienstatus
2431	NCT04956302	Abdullah Khan. 2021. WHO ICTRP: <i>Panobinostat in Combination With Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04956302	Studienstatus
2432	NCT04941937	Juan Du. 2022. WHO ICTRP: <i>Selinexor in Combination With Immunomodulator (Thalidomide/Pomalidomide/Lenalidomide) in RRMM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04941937	Studienstatus
2433	NCT04960579	Poseida Therapeutics, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>P-BCMA-ALLO1 Allogeneic CAR-T Cells in the Treatment of Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04960579	Intervention
2434	KCT0006285	Samsung Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase II study of carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma patients who had relapsed or progressed after carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KAPPA trial).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006285	Population

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

2435	NCT05060627 / 2021-002125-15	Fundación Pethema. 2021. WHO ICTRP: <i>Study for the treatment of relapsed myeloma patients, refractory to lenalidomide.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002125-15-ES	Population
2436	ChiCTR2100047616	The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2022. WHO ICTRP: <i>Evaluation of Efficacy and Safety of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with Pomalidomide.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047616	Studienstatus
2437	ChiCTR2100047608	Shanghai Changzheng Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Clarithromycin added to pomadomide-cyclophosphamide-dexamethasone (Cla-PCd) versus pomadomide cyclophosphamide-dexamethasone (PCd) in relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047608	Studienstatus
2438	2018-002090-21	Fondazione EMN Italy Onlus. 2021. WHO ICTRP: <i>Daratumumab, pomalidomide and dexamethasone for del(17p) positive relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma patients [DEDALO].</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002090-21-IT	Population
2439	NCT04939142	Antengene Corporation. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Evaluating the Safety and Efficacy of ATG-010, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04939142	Studienstatus
2440	2020-004583-26	LAVA Therapeutics NV. 2022. WHO ICTRP: <i>A dose escalation trial to assess the safety and tolerability of multiple doses of the LAVA-051 antibody in patients with chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma or acute myeloid leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004583-26-IT	Intervention
2441	NCT05016778	Zhejiang University. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of CAR-T Cells Targeting GPRC5D in the Treatment of r/r Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05016778	Intervention
2442	ChiCTR2100046874	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College. 2022. WHO ICTRP: <i>A phase I clinical trial of Y150 in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046874	Intervention
2443	NCT04918511	Oncopeptides AB. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study of OPD5 Followed by Autologous Stem Cell Transplant for Patients</i>	Intervention

		<i>With Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04918511	
2444	NCT04910568 / 2021-000238-33	Genentech, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of Cevostamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04910568	Studienstatus
2445	NCT04975997 / 2020-000431-49	Celgene Corporation. 2021. WHO ICTRP: <i>A clinical study that compares a treatment with Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone against a treatment with Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in patients with a non-responsive or progressive blood cancer called Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000431-49-SE	Population
2446	NCT04925193	University of Colorado, Denver. 2021. WHO ICTRP: <i>Personalized Selinexor-based Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04925193	Population
2447	NCT04895410 / 2021-001067-24	AbbVie. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenous (IV) Lenzoparlimab With or Without Oral/IV Dexamethasone and in Combination With Oral/IV/Subcutaneous Anti-Myeloma Regimens in Adult Participants With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895410	Studienstatus
2448	ChiCTR2100046438	Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine. 2022. WHO ICTRP: <i>Ori-CAR-002 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma with Failure of Standard Therapy: a Single-Arm, Open Clinical Trial.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046438	Intervention
2449	NCT04892446 / 2021-001798-21	Gilead Sciences. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Magrolimab Combinations in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04892446	Studienstatus
2450	NCT04891744	Li Zheng. 2021. WHO ICTRP: <i>Selinexor in Combination With Thalidomide and Dexamethasone in RRMM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04891744	Studienstatus
2451	NCT04892264	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04892264	Studienstatus

2452	NCT04883242	University of Washington. 2022. WHO ICTRP: <i>Isatuximab, Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04883242	Studienstatus
2453	NCT04887259	Lava Therapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>Trial of LAVA-051 in Patients With Relapsed/Refractory CLL, MM, or AML.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04887259	Population
2454	ChiCTR2100046014	Jinshazhou Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine. 2021. WHO ICTRP: <i>A prospective study of TRuC-T cells targeting BCMA/CD229/FAP in the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046014	Intervention
2455	NCT04975997 / 2020-000431-49	Celgene Corporation. 2021. WHO ICTRP: <i>A clinical study that compares a treatment with Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone against a treatment with Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in patients with a non-responsive or progressive blood cancer called Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000431-49-NO	Population
2456	NCT04975997 / 2020-000431-49	Celgene Corporation. 2021. WHO ICTRP: <i>A clinical study that compares a treatment with Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone against a treatment with Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in patients with a non-responsive or progressive blood cancer called Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000431-49-PT	Population
2457	NCT04877275	Chunyan Sun, MD. 2022. WHO ICTRP: <i>ATG-010(Selinexor) in Combination With Chemotherapy in RRMM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04877275	Studienstatus
2458	NCT04879043	Heidelberg Pharma AG. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Assess Safety of HDP-101 in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04879043	Intervention
2459	NCT04045795 / 2018-001996-19	Tanaka Tomoyuki. 2022. WHO ICTRP: <i>Multi-center, open-label, Phase 1b study in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210049	Population
2460	NCT04855136 / 2020-003248-10	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of bb2121 (Ide-cel) Combinations in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04855136	Studienstatus

2461	NCT04855929	Anaveon AG. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Evaluating Safety and Therapeutic Activity of ANV419 in Patients With Advanced Cancer and Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04855929	Intervention
2462	NCT04850599	OHSU Knight Cancer Institute. 2022. WHO ICTRP: <i>Isatuximab, Carfilzomib, and Pomalidomide for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04850599	Studienstatus
2463	NCT05050305	Dana-Farber Cancer Institute. 2022. WHO ICTRP: <i>Marizomib Central Nervous System (CNS).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05050305	Studienstatus
2464	NCT04246047	Ishibashi Hideyasu. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210001	Population
2465	NCT04184050	Harpoon Therapeutics, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 1/2 Open-label, Multicenter, Dose Escalation and Dose Expansion.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023656	Intervention
2466	NCT04843579	Weill Medical College of Cornell University. 2022. WHO ICTRP: <i>Treatment of Selinexor in Combination With Clarithromycin, Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04843579	Studienstatus
2467	NCT04861480	Chongqing Precision Biotech Co., Ltd. 2021. WHO ICTRP: <i>Dual-target CAR-T Cells (C-4-29) in the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04861480	Intervention
2468	NCT04798586	Kawai Norisuke. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of PF 06863135 in Japanese Participants With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210002	Intervention
2469	NCT04835129	Medical College of Wisconsin. 2021. WHO ICTRP: <i>Isatuximab, Pomalidomide, Elotuzumab and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04835129	Studienstatus
2470	NCT04864522	University of Virginia. 2022. WHO ICTRP: <i>Pilot Study of SLAMF7 BATs/CS-1 BATs in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04864522	Intervention

		522	
2471	2017-002120-24	Oncopeptides AB. 2022. WHO ICTRP: <i>It is an early clinical trial to assess a new drug (Melflufen) when given together with a steroid (Dexamethasone) and an approved drug (either Bortezomib or Daratumumab) in the treatment of patients with the cancer (MM) which returns after treatment and is not responded to treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-PL	Studienstatus
2472	NCT04818372	Keymed Biosciences Co.Ltd. 2021. WHO ICTRP: <i>Dose Escalation and Expansion Study of CM313 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04818372	Population
2473	2020-003414-12	Heidelberg Pharma AG. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 1/2a, First-in-human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of HDP-101 in Patients with Plasma Cell Disorders Including Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003414-12-DE	Intervention
2474	NCT04811508	Centre Hospitalier le Mans. 2022. WHO ICTRP: <i>Retrospective Study to Describe Carfilzomib Use on Patients With Relapsed Multiple Myeloma in France in the Context of Carfilzomib Nominative Expanded Access and Compassionate Use.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04811508	Studienstatus
2475	NCT04813653	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021. WHO ICTRP: <i>Cyclosporine in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma Refractory to Carfilzomib and High Expression of PPIA Gene in Myeloma Cells.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04813653	Studienstatus
2476	NCT04802031	Thomas Martin, MD. 2022. WHO ICTRP: <i>Rapid-infusion Isatuximab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04802031	Intervention
2477	NCT04824794	Genmab. 2021. WHO ICTRP: <i>GEN3014 Safety Trial in Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04824794	Intervention
2478	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Ixazomib-pomalidomide-dexamethasone as Second or Third-line Combination Treatment for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04790474	Studienstatus

2479	ChiCTR2100043833	Shaanxi People's Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>Feasibility study of umbilical cord blood-mediated CAR T (human targeted BCMA) cell immunotherapy for refractory/relapsed multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043833	Intervention
2480	NCT04570631 / 2020-001983-26	Okubo Sumiko. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Determine Recommended Phase 2 Dose of Intravenous (IV) Eftozanermin Alfa in Combination With IV or Subcutaneous (SC) Bortezomib and Oral Dexamethasone Tablet and to Assess Change in Disease Symptoms in Adult Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [M20-258].</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041200103	Studienstatus
2481	NCT03314181 / 2017-002099-26	Okubo Sumiko. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [M15-654].</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200392	Population
2482	NCT04811898 / 2017-002615-33	Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Catanzaro. 2022. WHO ICTRP: <i>A Dose Escalation Study of LNA-i-Mir-221 for Cancer Treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04811898	Population
2483	NCT04776330	Chongqing Precision Biotech Co., Ltd. 2021. WHO ICTRP: <i>a Clinical Research of BCMA-Targeted Prime CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04776330	Intervention
2484	NCT04776018	Takeda. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Of TAK-981 Given With Monoclonal Antibodies (mAbs) In Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04776018	Studienstatus
2485	NCT04773522	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of JNJ-64407564 in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04773522	Intervention
2486	NCT03374085 / 2017-001236-19	Okazuka Kiyoshi. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 1/2 Multicenter, Open-label Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of CC-92480 Monotherapy and in Combination with Dexamethasone in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200056	Studienstatus
2487	NCT04771572	Newave Pharmaceutical Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Oral Administration of LP-118 in Patients With Relapsed or Refractory CLL, SLL, MDS, MDS/MPN, AML, CMML-</i>	Intervention

		2, MPN-BP, ALL, MF, NHL, RT, MM or T-PLL.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771572	
2488	NCT04764942	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone With or Without Carfilzomib for the Treatment of Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma, The SCOPE Trial.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04764942	Studienstatus
2489	NCT04762745	Sun Yat-sen University. 2021. WHO ICTRP: <i>The Efficacy and Safety of Pomalidomide and Bendamustine With Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04762745	Studienstatus
2490	2020-004349-35	Klinisk Forskningsenhed, Medicinsk Afdeling, Hæmatologisk Afsnit, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus. 2022. WHO ICTRP: <i>Melflufen with dexamethasone and continued daratumumab in patients with multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004349-35-DK	Studienstatus
2491	NCT04756726	C4 Therapeutics, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Assess the Safety and Tolerability of CFT7455 in Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04756726	Studienstatus
2492	ChiCTR2100043250	Beijing Boren Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>Clinical study of autologous and fully human CS-1-CART in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043250	Intervention
2493	ChiCTR2100043251	Beijing Boren Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>Fully human BCMA CAR T cells from related donors combined with allogeneic hematopoietic stem cells: single-center, open, non-randomized, single-arm clinical trial of transplantation for refractory/relapsed multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043251	Intervention
2494	NCT04758767 / 2019-004006-10	CASI Pharmaceuticals, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>CID-103 (Anti-CD38 Antibody) in Previously Treated Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04758767	Intervention
2495	ChiCTR2100043093	Shaanxi People's Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>Feasibility study of autologous CAR T (targeted BCMA derived from humans) cell immunotherapy for refractory/relapsed multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043093	Intervention
2496	NCT04754100	MiNK Therapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>agenT-797 in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i>	Intervention

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04754100	
2497	NCT04696809	Fujikawa Ei. 2022. WHO ICTRP: <i>A study of Teclistamab in Japanese Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200050	Intervention
2498	NCT04735575	Shanghai EpimAb Biotherapeutics Co., Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>A Ph1/2 Study of EMB-06 in Participants With Relapsed or Refractory Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04735575	Intervention
2499	JPRN-UMIN000043049	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>A multi-center retrospective observational study in patients with relapsed and refractory multiple myeloma receiving once-weekly carfilzomib dosing in combination with dexamethasone in a real-world setting in Japan (Weekly-CAR study).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043049	Population
2500	2020-004583-26	LAVA Therapeutics N.V.. 2022. WHO ICTRP: <i>A dose escalation trial to assess the safety and tolerability of multiple doses of the LAVA-051 antibody in patients with chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma or acute myeloid leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004583-26-NL	Intervention
2501	NCT04896658	University of Maryland, Baltimore. 2022. WHO ICTRP: <i>Belamta Mab Mabofodotin, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04896658	Studienstatus
2502	ChiCTR2100041955	Shanghai Changzheng Hospital Onset. 2021. WHO ICTRP: <i>A safety and efficacy preliminary clinical study of KQ-19B CAR-T cells for the treatment of relapse/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100041955	Intervention
2503	NCT04714827	Shanxi Province Cancer Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>Targeting CD19 and BCMA CAR-T Cells Immunotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714827	Intervention
2504	2020-004058-31	University of Leeds. 2022. WHO ICTRP: <i>A platform trial investigating new combinations of therapies in patients with relapsed multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN19869915	Studienstatus
2505	NCT04696809	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Teclistamab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i>	Intervention

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

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04696809	
2506	NCT04756401	Academic and Community Cancer Research United. 2022. WHO ICTRP: <i>Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk, Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04756401	Studienstatus
2507	NCT04649073	Sanada Nobuhito. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase 1/2 trial to evaluate the safety and efficacy of OPC-415.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2033200278	Intervention
2508	ChiCTR2000041200	Shenzhen Nanshan Hospital, Huazhong University of Science and Technology. 2021. WHO ICTRP: <i>BCMA-CD38 Dual Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Modified T Cells in the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041200	Intervention
2509	NCT04688853	Gadeta B.V.. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Investigate the Safety and Efficacy of TEG002 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04688853	Intervention
2510	ChiCTR2000041012	Shanxi Cancer Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>Clinical study on the safety and effectiveness of targeting CD19 and BCMA CAR - T cells immunotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041012	Intervention
2511	NCT04674514	Ascentage Pharma Group Inc. 2021. WHO ICTRP: <i>APG-2575 Monotherapy or in Combination With Lenalidomide / Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04674514	Studienstatus
2512	NCT04674813	Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of CC-95266 in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04674813	Studienstatus
2513	NCT04667663 / 2019-004386-40	Cancer Trials Ireland. 2021. WHO ICTRP: <i>CPD-DARA in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04667663	Studienstatus
2514	NCT04706936	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2021. WHO ICTRP: <i>Novel BCMA-targeted CAR-T Cell Therapy for Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04706936	Studienstatus
2515	NCT04662099	Wuhan Union Hospital, China. 2021. WHO ICTRP: <i>T Cells Expressing a Bispecific CAR Targeting CS1 and</i>	Intervention

		<i>BCMA in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04662099	
2516	NCT04661137	Hackensack Meridian Health. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Selinexor, in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04661137	Studienstatus
2517	NCT04702425	Novartis Pharmaceuticals. 2022. WHO ICTRP: <i>VOB560-MIK665 Combination First in Human Trial in Patients With Hematological Malignancies (Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia, or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04702425	Intervention
2518	NCT04671251	Avalo Therapeutics, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase 1b Study of AEVI-007 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04671251	Intervention
2519	NCT04727008	Sichuan University. 2021. WHO ICTRP: <i>CXCR4 Modified Anti-BCMA CAR T Cells for Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04727008	Intervention
2520	NCT05497102	Samsung Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase II, single-arm trial of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone re-induction followed by the 2nd ASCT in multiple myeloma patients relapsed after the 1st ASCT.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005635	Population
2521	NCT04650724	PersonGen BioTherapeutics (Suzhou) Co., Ltd.. 2020. WHO ICTRP: <i>Clinical Study of T Cell Infusion Targeting BCMA Chimeric Antigen Receptor.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04650724	Intervention
2522	NCT04649060	Oncopeptides AB. 2021. WHO ICTRP: <i>Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649060	Population
2523	NCT04649073	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy Study of OPC-415 in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649073	Intervention
2524	JPRN-UMIN000042502	Japan Red Cross Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Multicenter retrospective analysis of Elotuzumab, lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-	Studienstatus

		UMIN000042502	
2525	NCT04635735	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Ipilimumab After Stem Cell Transplantation in People With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04635735	Intervention
2526	ChiCTR2000039852	Zhongshan People's Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>To evaluate the safety and tolerability of CD19-BCMA UCAR-T cell injection in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039852	Intervention
2527	NCT04637269	Xinqiao Hospital of Chongqing. 2020. WHO ICTRP: <i>Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy for the R/R Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04637269	Intervention
2528	NCT04626752	Hebei Senlang Biotechnology Inc., Ltd.. 2020. WHO ICTRP: <i>CAR-T Cells in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626752	Studienstatus
2529	NCT04649359 / 2020-004533-21	Pfizer. 2022. WHO ICTRP: <i>MagnetisMM-3: Study Of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One PI, One IMiD and One Anti-CD38 mAb.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649359	Intervention
2530	2020-000382-16	Medical Center - University of Freiburg. 2021. WHO ICTRP: <i>Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment of relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) patients in combination with panobinostat, bortezomib-and dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000382-16-DE	Studienstatus
2531	NCT04824794	Genmab A/S. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase 1/2 study of GEN3014 in relapsed or refractory hematologic malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003781-40-SE	Intervention
2532	NCT04614636	Fate Therapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>FT538 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04614636	Studienstatus
2533	NCT04613557	Celyad Oncology SA. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety, Activity and Cell Kinetics of CYAD-211 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04613557	Intervention
2534	NCT04657861	Zhejiang University. 2022. WHO ICTRP: <i>APRIL CAR-T Cell Therapy for Patients With BCMA/TACI Positive</i>	Intervention

		<i>Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657861	
2535	NCT04603872	Zhejiang University. 2020. WHO ICTRP: <i>CAR-T Cells Combined With Dasatinib for Patients With Relapsed and/or Refractory B-cell Hematological Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04603872	Intervention
2536	NCT04643002 / 2020-003024-16	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>Isatuximab in Combination With Novel Agents in RRMM - Master Protocol.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04643002	Population
2537	NCT04586426 / 2019-004124-38	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586426	Studienstatus
2538	NCT04601935	Weijun Fu. 2021. WHO ICTRP: <i>A Single-center Exploratory Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of a BCMA-targeted Universal LCAR-BCX Cells in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04601935	Intervention
2539	NCT04579523	Fred Hutchinson Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>²¹¹At-OKT10-B10 and Fludarabine Alone or in Combination With Cyclophosphamide and Low-Dose TBI Before Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory High-Risk Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04579523	Population
2540	NCT04570631 / 2020-001983-26	AbbVie. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Determine Recommended Phase 2 Dose of Intravenous (IV) Eftozanermin Alfa in Combination With IV or Subcutaneous (SC) Bortezomib and Oral Dexamethasone Tablet and to Assess Change in Disease Symptoms in Adult Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570631	Studienstatus
2541	NCT03145181 / 2016-002122-36	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Teclistamab, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04557098	Intervention
2542	NCT04557150 / 2020-002012-46	Hoffmann-La Roche. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of RO7425781 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (r/r MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04557150	Intervention

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

2543	NCT04543305	Prelude Therapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of PRT1419 in Patients With Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04543305	Intervention
2544	JPRN-UMIN000041478	Sanofi K.K.. 2022. WHO ICTRP: <i>Sarclisa Special Drug Use Investigation (Relapsed or refractory multiple myeloma).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041478	Studienstatus
2545	NCT04537442	Beijing Immunochina Medical Science & Technology Co., Ltd.. 2020. WHO ICTRP: <i>Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of IM21 CAR-T Cells in the Treatment of Elderly Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537442	Studienstatus
2546	NCT04534322	Oncopeptides AB. 2021. WHO ICTRP: <i>Expanded Access Program for Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Triple Class Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534322	Studienstatus
2547	NCT04541368	Zhejiang University. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study of CSI-targeted CAR-T Cells Therapy for Relapsed Multiple Myeloma After BCMA CAR-T Cells Therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04541368	Intervention
2548	NCT04521335	University of Utah. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Disulfiram and Copper Gluconate in Patients With Treatment-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04521335	Intervention
2549	ChiCTR2000035553	Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University. 2020. WHO ICTRP: <i>A Clinical Study On The Safety, Tolerability, Effectiveness And Pharmacokinetic Characteristics Of GB3007 NY-ESO1 TCR-T Cell Injection In The Treatment Of NY-ESO1 Positive Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (R/R MM) Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035553	Intervention
2550	NCT02654990	SecuraBio. 2022. WHO ICTRP: <i>A multicenter, randomized, open-label Phase 2 study evaluating the safety and efficacy of three different regimens of oral panobinostat in combination with subcutaneous bortezomib and oral dexamethasone in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma who have been previously exposed to immunomodulatory agents.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019010183	Population
2551	NCT04519476	Oncotherapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>Selinexor Treatment for Multiple Myeloma Patients Who Are</i>	Studienstatus

		<i>Refractory to Lenalidomide-containing Therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519476	
2552	NCT04505813	NexImmune Inc. 2021. WHO ICTRP: <i>Antigen-specific T Cell Therapy for Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04505813	Intervention
2553	ChiCTR2000035100	The First Affiliated Hospital of Medical College of Zhejiang University. 2020. WHO ICTRP: <i>A prospective, single-arm, exploratory clinical study on the treatment of refractory and relapsed multiple myeloma (MM) patients with Chidamide combined with Thalidomide, Cyclophosphamide and Dexamethasone (TC2D).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035100	Studienstatus
2554	NCT03145181 / 2016-002122-36	Janssen-Cilag International NV. 2022. WHO ICTRP: <i>An Open label Study of Teclistamab in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002122-36-DE	Intervention
2555	NCT04942067	Ascentage Pharma Group Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>APG-2575 in Combination With Novel Therapeutic Regimens in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04942067	Studienstatus
2556	NCT04464889	Medigene AG. 2021. WHO ICTRP: <i>HA-1H TCR T Cell for Relapsed/Persistent Hematologic Malignancies After Allogeneic Stem Cell Transplantation.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04464889	Intervention
2557	NCT04453397	TeneoOne Inc. 2021. WHO ICTRP: <i>Expanded Access for TNB-383B in a Subject With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04453397	Intervention
2558	JPRN-UMIN000040635	Department of hematology, Tokyo-kita Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety and efficacy of tandem Autologous-Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma relapsing after a first high dose therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040635	Population
2559	NCT04458831	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>A Non-interventional, Multinational, Observational Study With Isatuximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04458831	Studienstatus
2560	NCT04447573	Hebei Senlang Biotechnology Inc., Ltd.. 2020. WHO ICTRP: <i>Immunotherapy With BCMA CAR-T Cells in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i>	Intervention

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447573	
2561	ChiCTR2000033946	Huazhong University of Science Tongji Hospital, Tongji Medical College. 2021. WHO ICTRP: <i>Phase I/II Clinical Study on Fully Human BCMA Chimeric Antigen Receptor Autologous T Cell Injection (CT103A) in the Treatment of Patients with Relapsed/refractory Multiple Myeloma (FUMANBA-1)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033946	Intervention
2562	ChiCTR2000033925	Tianjin First Central Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>Humanized BCMA CAR-T cell therapy for relapse or refractory multiple myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033925	Intervention
2563	NCT04445701	Arch Oncology. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of AO-176 as Monotherapy and in Combination With Bortezomib/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04445701	Studienstatus
2564	NCT04434469	Genentech, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Evaluating The Safety And Pharmacokinetics Of Escalating Doses Of RO7297089 In Patients With Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04434469	Intervention
2565	NCT04484623	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2020. WHO ICTRP: <i>A study of a combination of Belantamab Mafodotin with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) compared to Bortezomib with Pomalidomide and Dexamethasone (PVd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004354-21-FR	Population
2566	NCT04414475	Karyopharm Therapeutics Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone in Participants With Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone in Participants With Triple-class Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04414475	Studienstatus
2567	NCT04484623	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2021. WHO ICTRP: <i>A study of a combination of Belantamab Mafodotin with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) compared to Bortezomib with Pomalidomide and Dexamethasone (PVd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004354-21-DE	Population
2568	ChiCTR2000033194	the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2020. WHO ICTRP: <i>An open, single-center, single-arm</i>	Intervention

		<i>clinical study of t anti-BCMA CAR-T and anti-CD138 CAR-T therapy for relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033194	
2569	NCT04407442	University of California, San Francisco. 2022. WHO ICTRP: <i>Daratumumab, Azacitidine, and Dexamethasone for Treatment of Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04407442	Population
2570	NCT04412889	Hebei Yanda Ludaopei Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of BCMA/CD19 Dual-Target CAR-T Cell Immunotherapy for Relapsed or Refractory MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04412889	Intervention
2571	NCT04398680	GlaxoSmithKline. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Hepatic Function.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04398680	Intervention
2572	NCT04398745	GlaxoSmithKline. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Belantamab Mafodotin Monotherapy in Multiple Myeloma Participants With Normal and Varying Degree of Impaired Renal Function.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04398745	Population
2573	NCT04412707	Oncopeptides AB. 2022. WHO ICTRP: <i>A PK, Safety and Tolerability Study of Peripheral and Central Infusion of Melflufen in RRMM Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04412707	Population
2574	ChiCTR2000032918	Tianjin First Central Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>An open single center single arm clinical study of anti-BCMA CAR-T and anti-CD38 antibody sequential therapy for relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032918	Studienstatus
2575	NCT04392648	Takeda. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Intravenous TAK-573 as Part of Combination Therapy in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04392648	Studienstatus
2576	NCT04394650	Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of CC-98633, BCMA-targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells, in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04394650	Intervention
2577	NCT04392037 /	Amsterdam UMC, location VUmc. 2022. WHO ICTRP: <i>Iberdomide Combined With Low-dose Cyclophosphamide</i>	Studienstatus

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

	2019-004604-35	<i>and Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04392037	
2578	NCT04401020 / 2019-003390-26	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>First-in-human Single Agent Study of SAR442257 in RRMM and RR-NHL.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04401020	Intervention
2579	NCT04398485	Ionis Pharmaceuticals, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of ION251 Administered to Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04398485	Intervention
2580	2020-000821-22	Karyopharm Therapeutics Inc. 2020. WHO ICTRP: <i>Selinexor, Dexamethasone and Bortezomib in Patients with Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000821-22-GR	Studienstatus
2581	ChiCTR2000032501	Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2020. WHO ICTRP: <i>An open single center single arm clinical study of through infusion of anti-BCMA CAR-T and anti-CD38 CAR-T therapy for relapsed and refractory multiply myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032501	Intervention
2582	NCT04184050	Harpoon Therapeutics, Inc. 2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study to evaluate the safety and tolerability of HPN217 in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004793-26-FR	Intervention
2583	2020-001102-29	Department of Internal Medicine Vejle Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>Venetoclax and Dexamethasone in translocation (11;14) positive relapsed and refractory multiple myeloma (VICTORIA).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001102-29-DK	Studienstatus
2584	NCT02899052 / 2019-004340-30	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004340-30-HU	Population
2585	NCT04508790	City of Hope Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Leflunomide, Pomalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508790	Population
2586	ACTRN12620000490976 None	Australasian Myeloma Research Consortium. 2022. WHO ICTRP: <i>A phase I/II single arm study of combination Belantamab Mafodotin, Carfilzomib, Dexamethasone in patients with early relapsed multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12	Studienstatus

		620000490976	
2587	NCT04355039	Medical College of Wisconsin. 2020. WHO ICTRP: <i>INCB053914 and Pomalidomide With Dexamethasone for Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04355039	Studienstatus
2588	NCT04379817	Jules Bordet Institute. 2021. WHO ICTRP: <i>Somatostatin Receptors Imaging in Relapsing and Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379817	Intervention
2589	CTRI/2020/03/024266 Nil	The University of TransDisciplinary HealthSciences and Technology. 2021. WHO ICTRP: <i>Integration of modern medicine with Ayurveda.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/024266	Population
2590	NCT04322292	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of BCMA-directed CAR-T Cells Treatment in Subjects With r/r Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322292	Intervention
2591	NCT04318327	Novartis Pharmaceuticals. 2022. WHO ICTRP: <i>BCMA-directed CAR-T Cell Therapy in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04318327	Intervention
2592	NCT04405167	University of Pennsylvania. 2022. WHO ICTRP: <i>Tasquinimod for the Treatment of Relapsed or Refractory Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04405167	Intervention
2593	NCT04309981 / 2019-001472-11	Sara V. Latorre. 2022. WHO ICTRP: <i>Clinical Trial Using Humanized CART Directed Against BCMA (ARI002h) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma to Proteasome Inhibitors, Immunomodulators and Anti-CD38 Antibody..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04309981	Intervention
2594	NCT04302324	Weill Medical College of Cornell University. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Daratumumab, Clarithromycin, Pomalidomide And Dexamethasone (D-ClaPd) In Multiple Myeloma Patients Previously Exposed to Daratumumab.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04302324	Population
2595	NCT04300998	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of CAR-T Therapy in Older Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04300998	Population
2596	NCT04295018	Peking Union Medical College Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of BCMA-directed CAR-T Cells Treatment in Subjects With r/r Multiple Myeloma.</i>	Intervention

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

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04295018	
2597	NCT04162210 / 2018-004252-38	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2020. WHO ICTRP: <i>A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004252-38-ES	Studienstatus
2598	CTRI/2020/02/02 3591 NIL	All India Institute of Medical Sciences. 2021. WHO ICTRP: <i>Bendamustine based therapy in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023591	Studienstatus
2599	NCT04280328	Corvus Pharmaceuticals, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04280328	Studienstatus
2600	NCT04271644	Chongqing Precision Biotech Co., Ltd. 2021. WHO ICTRP: <i>BCMA-Targeted CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04271644	Intervention
2601	NCT04272775	Takeda. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of MLN9708 in Japanese Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04272775	Population
2602	NCT04272151	Chongqing Precision Biotech Co., Ltd. 2021. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of BCMA-Targeted CAR-T Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04272151	Intervention
2603	NCT04162210 / 2018-004252-38	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2020. WHO ICTRP: <i>A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004252-38-FR	Studienstatus
2604	2018-003993-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003993-29-FR	Studienstatus
2605	2019-004127-21	Oncopeptides AB. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 study comparing the pharmacokinetics and assessing safety and tolerability of peripheral and central intravenous administration of melflufen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004127-21	Studienstatus

		19-004127-21-HU	
2606	2018-003993-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003993-29-GB	Studienstatus
2607	NCT04162210 / 2018-004252-38	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2022. WHO ICTRP: <i>A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004252-38-DE	Studienstatus
2608	NCT04287855	Poitiers University Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>Multicenter Open Label Phase 2 Study of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone With Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287855	Population
2609	NCT04246047	GlaxoSmithKline. 2022. WHO ICTRP: <i>Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04246047	Population
2610	NCT04244656	CRISPR Therapeutics AG. 2022. WHO ICTRP: <i>A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX120 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244656	Intervention
2611	NCT04162210 / 2018-004252-38	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2022. WHO ICTRP: <i>A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004252-38-NL	Studienstatus
2612	NCT04236011	Shanghai Changzheng Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>BCMA and CD19 Targeted Fast Dual CAR-T for BCMA+ Refractory/Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04236011	Intervention
2613	ChiCTR2000028920	The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University. 2020. WHO ICTRP: <i>To Evaluate the Efficacy and Safety of CD19, BCMA CAR-T Cell Immunotherapy for Relapse /Refractory Multiple Myeloma Patients: a Single Center, Single Arm, Open Clinical Trial..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000028920	Intervention
2614	2017-001208-30	Charité Campus Berlin Buch. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase I study of MAGe-A1-specific TCR-transduced T cells in patients with relapsed/refractory multiple</i>	Studienstatus

		<i>myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00020221	
2615	ChiCTR1900028573	Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine. 2020. WHO ICTRP: <i>An Open-Label Study of CAR-T-BCMA&PD-1 Cells in treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028573	Studienstatus
2616	ChiCTR1900028528	Zhongshan People's Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>Clinical Study for Target CD19-BCMA Chimeric Antigen Receptor T Cell Infusion.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028528	Intervention
2617	NCT04205240	Srinivas Devarakonda. 2021. WHO ICTRP: <i>Reduce Intensity Conditioning Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205240	Population
2618	NCT04194931	The First Affiliated Hospital of Nanchang University. 2020. WHO ICTRP: <i>Humanized CAR-T Cells of Anti-BCAM and Anti-CD19 Against Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04194931	Population
2619	NCT04162210 / 2018-004252-38	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2020. WHO ICTRP: <i>A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004252-38-GB	Studienstatus
2620	NCT04182581	Xijing Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of BCMA/CD19 Dual-Target CAR-T Cell Immunotherapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04182581	Intervention
2621	NCT04184050	Harpoon Therapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase I Open-label, Multicenter, Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and PK of HPN217 in Patients With R/R MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04184050	Intervention
2622	NCT04181827 / 2019-001413-16	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04181827	Studienstatus
2623	NCT04178902 /	AbbVie. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study of the Safety and Tolerability of ABBV-467 in Adult Participants With</i>	Intervention

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

	2018-003744-24	<i>Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04178902	
2624	ChiCTR1900027678	The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University. 2019. WHO ICTRP: <i>GC012F injection (BCMA/CD19 CAR-T) in the treatment of recurrent refractory BCMA+ multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027678	Intervention
2625	NCT04176718	Andrew Yee, MD. 2021. WHO ICTRP: <i>Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176718	Studienstatus
2626	NCT04191616 / 2019-001169-34	Amgen. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Early Relapsed, Lenalidomide-refractory Subjects Eligible for Carfilzomib Triplet.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04191616	Studienstatus
2627	ChiCTR1900027617	West China Hospital, Sichuan University. 2019. WHO ICTRP: <i>A single-center, open-arm, real-world clinical study to evaluate the efficacy and safety of the hxmm-dr regimen in patients with relapsed refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027617	Studienstatus
2628	NCT04177823	GlaxoSmithKline. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Belantamab Mafodotin to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity and Clinical Activity in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04177823	Intervention
2629	ChiCTR1900027562	Peking University People's Hospital. 2019. WHO ICTRP: <i>Clinical study for chidamide combined with bortezomib, dexamethasone and doxorubicin hydrochloride liposome injection in the treatment of relapse/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027562	Studienstatus
2630	NCT03548207 / 2018-000121-32	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195037	Intervention
2631	NCT04171843	Precision BioSciences, Inc. 2021. WHO ICTRP: <i>A Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Clinical Activity of PBCAR269A, With or Without Nirogacestat, in Study Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04171843	Studienstatus

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

2632	NCT04176380	Rapa Therapeutics LLC. 2021. WHO ICTRP: <i>RAPA-201 T Cell Therapy for Relapsed, Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176380	Intervention
2633	NCT04181827 / 2019-001413-16	Janssen-Cilag International NV. 2020. WHO ICTRP: <i>A Randomized Study Comparing JNJ-68284528 versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001413-16-GB	Studienstatus
2634	NCT04162353	iCell Gene Therapeutics. 2021. WHO ICTRP: <i>BCMA-CD19 cCAR in Multiple Myeloma and Plasmacytoid Lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04162353	Intervention
2635	NCT04162119	Chinese PLA General Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficiency Study of BCMA-PD1-CART Cells in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04162119	Intervention
2636	NCT04243109	Maimónides Biomedical Research Institute of Córdoba. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Pomalidomide, Oral Dexamethasone and Very Low-dose Cyclophosphamide in Patients With Refractory Multiple Myeloma Who Have Received Lenalidomide and Bortezomib.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04243109	Studienstatus
2637	NCT04163107 / 2019-000986-19	Norwegian University of Science and Technology. 2022. WHO ICTRP: <i>Combined Carfilzomib and Hydroxychloroquine in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04163107	Intervention
2638	NCT04162210 / 2018-004252-38	GlaxoSmithKline. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04162210	Studienstatus
2639	NCT04156269	iCell Gene Therapeutics. 2020. WHO ICTRP: <i>BCMA-CS1 Compound CAR (cCAR) T Cells for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04156269	Intervention
2640	NCT04186052	PersonGen BioTherapeutics (Suzhou) Co., Ltd.. 2020. WHO ICTRP: <i>Clinical Trial of BCMA CAR T Cell Infusion in Patients With BCMA-positive r/r Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04186052	Intervention

2641	NCT04150965	Multiple Myeloma Research Consortium. 2021. WHO ICTRP: <i>Immuno-Oncology Drugs Elotuzumab, Anti-LAG-3 and Anti-TIGIT</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150965	Studienstatus
2642	NCT04150692	Washington University School of Medicine. 2021. WHO ICTRP: <i>Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150692	Studienstatus
2643	NCT04142619	Collectis S.A.. 2022. WHO ICTRP: <i>Study Evaluating Safety and Efficacy of UCART Targeting CS1 in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MELANI-01)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04142619	Intervention
2644	NCT04135963	Takeda. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of People With Multiple Myeloma (MM) in Portugal (CharisMMA-Portugal)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04135963	Studienstatus
2645	NCT04155749	Arcellx, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Master Protocol for the Phase 1 Study of Cell Therapies in Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04155749	Intervention
2646	CTRI/2019/10/021618	Tata Medical center. 2021. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide Bortezomib dexamethasone in newly diagnosed Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/10/021618	Population
2647	NCT04126200	GlaxoSmithKline. 2022. WHO ICTRP: <i>Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04126200	Studienstatus
2648	NCT04136756	Nektar Therapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136756	Studienstatus
2649	NCT04119336	Andrew Yee, MD. 2021. WHO ICTRP: <i>Nivolumab, Ixazomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119336	Studienstatus
2650	NCT04123418	Novartis Pharmaceuticals. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of WVT078 in Patients With Multiple Myeloma (MM)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04123418	Intervention

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

2651	ChiCTR1900026351	The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2019. WHO ICTRP: <i>CD138 CAR-T therapy for relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026351	Intervention
2652	ChiCTR1900026349	The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University. 2019. WHO ICTRP: <i>Modified IRD (IRD-lite) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026349	Intervention
2653	CTRI/2019/09/021455 17-VIN-0772 V 02 dated 24 Oct 2017 Amd 02 dated 12 Jul 2019	Dr Reddys Laboratories. 2022. WHO ICTRP: <i>Bioequivalence study of Bortezomib for Injection 3.5 mg/vial of Dr. Reddy's Laboratories Limited, India and VELCADE (bortezomib) in previously untreated Multiple Myeloma and/or Relapsed Multiple Myeloma patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/09/021455	Studienstatus
2654	ChiCTR1900026286	The Second Clinical Medical College, Yangtze University, Jingzhou Central Hospital. 2019. WHO ICTRP: <i>Clinical Study for the Efficacy and Safety of BCMA-CD38 Bispecific CAR-T cells in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026286	Population
2655	ChiCTR1900026219	The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2019. WHO ICTRP: <i>Combination of humanized anti-CD19 CAR-T and anti-BCMA CAR-T versus anti-BCMA CAR-T alone for relapsed or refractory multiple myeloma: a multicenter, open-label, randomized controlled trial.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026219	Intervention
2656	NCT04093596	Allogene Therapeutics. 2021. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of ALLO-715 BCMA Allogenic CAR T Cells in in Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (UNIVERSAL).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093596	Studienstatus
2657	NCT04094961	Paul G. Richardson, MD. 2022. WHO ICTRP: <i>Ixazomib + Pomalidomide + Dexamethasone In MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094961	Studienstatus
2658	NCT04083898	Washington University School of Medicine. 2022. WHO ICTRP: <i>Isatuximab, Bendamustine, and Prednisone in Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04083898	Studienstatus
2659	NCT04075721 / 2019-000947-28	EMD Serono Research & Development Institute, Inc. 2021. WHO ICTRP: <i>First in Human Dose Escalation of M3258 as a Single Agent and Expansion Study of M3258 in Combination With Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075721	Studienstatus

		721	
2660	NCT04083534 / 2019-001108-39	Regeneron Pharmaceuticals. 2022. WHO ICTRP: <i>First In Human (FIH) Study of REGN5459 in Adult Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04083534	Intervention
2661	ChiCTR1900025468	The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University. 2019. WHO ICTRP: <i>The Safety and Efficacy of the Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy for Recurrent and Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025468	Intervention
2662	JPRN-jRCTs071190019	Shibayama Hirohiko. 2021. WHO ICTRP: <i>ILd therapy for RRMM patients</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071190019	Population
2663	2018-002879-17	Amgen Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of AMG 420 in Subjects with With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002879-17-FR	Intervention
2664	NCT04045795 / 2018-001996-19	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>Multi-center, Open-label, Phase 1b Study in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04045795	Population
2665	NCT04036461 / 2020-004514-35	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of CC-99712, a BCMA Antibody-Drug Conjugate, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04036461	Intervention
2666	NCT04045028 / 2021-006032-92	Genentech, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Preliminary Activity of Tiragolumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04045028	Studienstatus
2667	2019-001027-12	CHU de Poitiers. 2019. WHO ICTRP: <i>Multicenter Open label Phase 2 study of Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone with Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001027-12-FR	Population
2668	2019-001138-32	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2022. WHO ICTRP: <i>Platform Study of belantamab mafodotin (GSK2857916) as monotherapy and in combination with anti-cancer treatments in participants with RRMM</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001138-32-SE	Studienstatus
2669	NCT04017130 /	Molecular Templates, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of</i>	Intervention

	2019-000931-24	<i>MT-0169 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Non-Hodgkin Lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017130	
2670	ChiCTR1900024388	Beijing Boren Hospital. 2019. WHO ICTRP: <i>Clinical study of autologous mouse-derived BCMA-CART in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024388	Intervention
2671	NCT04124497	Fondazione EMN Italy Onlus. 2022. WHO ICTRP: <i>A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04124497	Population
2672	NCT04024384	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020. WHO ICTRP: <i>Daratumumab as Maintenance After Peripheral Blood Stem Cell Transplantation From HLA-identical or Haploidentical Family Donor in the Treatment of Refractory or Relapsed Multiple Myeloma: a Phase 2 Trial.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04024384	Studienstatus
2673	JPRN-UMIN000037176	Fukuoka Blood and Marrow Transplant Group. 2022. WHO ICTRP: <i>Quantification of soluble-form signaling lymphocytic activation molecule family 7 (SLAMF7) and comprehensive gene expression analysis in serum samples among patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): A multicenter prospective observational study (FBMTG RRMM18)..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037176	Endpunkte
2674	NCT04004338	Black Sea Hematology Association. 2020. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib in Combination for the Treatment of RR MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004338	Population
2675	JPRN-jRCTs031190045	Inokuchi Koiti. 2021. WHO ICTRP: <i>Effect of Daratumumab on Myeloma EMD.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190045	Population
2676	NCT04003168	Hrain Biotechnology Co., Ltd.. 2021. WHO ICTRP: <i>Human BCMA Targeted T Cells Injection Therapy for BCMA-positive Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003168	Intervention
2677	NCT03997968	Cyteir Therapeutics, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 1/2 Study of CYT-0851 in B-Cell Malignancies and Advanced Solid Tumors.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997968	Intervention
2678	ChiCTR1900024035	the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2019. WHO ICTRP: <i>An open, single-center, single-arm clinical study of through lenalidomide combined with infusion of anti-BCMA CAR-T and anti-CD19 CAR-T</i>	Studienstatus

		<i>therapy for relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024035	
2679	NCT03994705	Cartesian Therapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>Descartes-11 in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03994705	Studienstatus
2680	NCT03989414 / 2018-004767-31	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Determine the Recommended Dose and Regimen and to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989414	Population
2681	2018-004076-35	Incyte Corporation. 2021. WHO ICTRP: <i>A Randomized Open-Label Phase 1/2 Study of INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004076-35-ES	Studienstatus
2682	NCT04000282 / 2019-001018-40	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>First-in-human Single Agent Study of SAR442085 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04000282	Intervention
2683	CTRI/2019/06/019546 54767414MMY4008 amendment 3 dated 15 October 2018	Johnson and Johnson Private Limited. 2022. WHO ICTRP: <i>The purpose of this study is to demonstrate the safety.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019546	Studienstatus
2684	ChiCTR1900023624	He'nan Provincial People's Hospital. 2019. WHO ICTRP: <i>BCMA-CAR-T\CD138-CAR-T cell sequential therapy for relapse refractory Multiple Myeloma clinical study.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023624	Intervention
2685	NCT03934684	Amgen Technology Pvt Ltd. 2022. WHO ICTRP: <i>Clinical study to learn more about how Kyprolis works to fight against or help to control the disease and if causes side effects in Indian subjects with relapsed or refractory multiple myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019535	Studienstatus
2686	NCT03975907	CARsgen Therapeutics Co., Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>Clinical Trial to Evaluate CT053 in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (LUMMICAR STUDY 1).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03975907	Intervention
2687	NCT03952091	I-Mab Biopharma Co. Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>TJ202, Lenalidomide and Dexamethasone vs. Lenalidomide and</i>	Population

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

		<i>Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03952091	
2688	2018-002879-17	Amgen Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of AMG 420 in Subjects with With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002879-17-ES	Intervention
2689	NCT03943472	Hrain Biotechnology Co., Ltd.. 2021. WHO ICTRP: <i>BCMA Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943472	Studienstatus
2690	NCT03940833	Asclepius Technology Company Group (Suzhou) Co., Ltd.. 2020. WHO ICTRP: <i>Clinical Research of Adoptive BCMA CAR-NK Cells on Relapse/Refractory MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940833	Intervention
2691	NCT03944057	Antengene Corporation. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Evaluating the Safety and Efficacy of ATG-010 in Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944057	Intervention
2692	NCT03933735 / 2020-000199-40	TeneoOne Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of TNB-383B in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03933735	Intervention
2693	NCT03931421	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2020. WHO ICTRP: <i>B Cell Maturation Antigen(BMCA)-Targeted CAR-T for Refractory/Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03931421	Intervention
2694	NCT03934684	Amgen. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Evaluate Safety Tolerability & Efficacy of Kyprolis (Carfilzomib) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03934684	Studienstatus
2695	2018-002816-29	GlaxoSmithKline, S.A.. 2019. WHO ICTRP: <i>Open-label single-arm study of GSK2857916 in combination with Pembrolizumab in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002816-29-ES	Intervention
2696	NCT03910439	National Cancer Institute (NCI). 2021. WHO ICTRP: <i>Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03910439	Intervention

2697	NCT03915184	CARsgen Therapeutics Co., Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>Clinical Trial to Evaluate Zevor-cel (CT053) in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (LUMMICAR STUDY 2)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915184	Intervention
2698	NCT03903406	Multinational Center for Quality of Life Research, Russia. 2020. WHO ICTRP: <i>Quality of Life, Symptoms and Treatment Satisfaction in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma, Receiving Ixazomib (Ninlaro(r)) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in a Real World Setting: Pilot Study</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03903406	Studienstatus
2699	CTRI/2019/03/018248 CARFILNAT - 1, Version:II, Version Date: October 15, 2018	Natco Pharma Limited. 2021. WHO ICTRP: <i>Phase-IV clinical trial of Carfilzomib Injection to to see the response in relapsed or refractory multiple myeloma patients</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018248	Studienstatus
2700	JPRN-jRCTs031180315 UMIN000028488	Ishida Tadao. 2021. WHO ICTRP: <i>J-MEN 010 STUDY</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180315	Population
2701	NCT03871829 / 2018-004185-34	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03871829	Studienstatus
2702	2018-002816-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2021. WHO ICTRP: <i>Open-label single-arm study of GSK2857916 in combination with Pembrolizumab in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002816-29-DE	Intervention
2703	NCT03856112	National Cancer Institute (NCI). 2020. WHO ICTRP: <i>Ixazomib and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Non-t(11;14) Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03856112	Studienstatus
2704	NCT03848845	GlaxoSmithKline. 2022. WHO ICTRP: <i>Study Evaluating Safety, Tolerability and Clinical Activity of GSK2857916 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03848845	Intervention
2705	NCT03844048 / 2018-004356-38	AbbVie. 2022. WHO ICTRP: <i>An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844048	Intervention

2706	NCT03841565	Academic and Community Cancer Research United. 2022. WHO ICTRP: <i>Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841565	Studienstatus
2707	NCT03837509	Incyte Corporation. 2022. WHO ICTRP: <i>INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03837509	Studienstatus
2708	NCT03836053	Amgen. 2022. WHO ICTRP: <i>Assessment of AMG 420 in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836053	Intervention
2709	NCT03829020	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Metformin, Nelfinavir, and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829020	Studienstatus
2710	NCT03828292	GlaxoSmithKline. 2022. WHO ICTRP: <i>An Open-label, Dose Escalation Study in Japanese Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Anti Myeloma Treatments.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03828292	Population
2711	2018-000665-36	Amgen Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000665-36-ES	Studienstatus
2712	NCT03815383	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of BCMA-directed CAR-T Cells Treatment in Subjects With r/r Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03815383	Population
2713	NCT03860038	I-Mab Biopharma Co. Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>TJ202 Combined With Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03860038	Population
2714	NCT03859427	Amgen. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03859427	Studienstatus
2715	NCT03798678	National Cancer Institute (NCI). 2022. WHO ICTRP: <i>CB-</i>	Studienstatus

		839 HCl in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798678	
2716	2018-000665-36	Amgen Inc. 2021. WHO ICTRP: A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000665-36-NL	Studienstatus
2717	2018-000665-36	Amgen Inc. 2022. WHO ICTRP: A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000665-36-DE	Studienstatus
2718	NCT03836014 / 2016-002129-12	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2022. WHO ICTRP: Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836014	Population
2719	KCT0003393	Samsung Medical Center. 2019. WHO ICTRP: Carfilzomib Thlidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myleoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003393	Population
2720	NCT03778346	The Sixth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2020. WHO ICTRP: Integrin $\beta 7$, BCMA, CS1, CD38 and CD138 as the Single or Compound Targets for the Fourth Generation of CAR-T Cells. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03778346	Intervention
2721	NCT03782064	Dana-Farber Cancer Institute. 2022. WHO ICTRP: Dendritic Cell (DC)/Myeloma Fusions in Combination With Nivolumab in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782064	Intervention
2722	2018-000665-36	Amgen Inc. 2021. WHO ICTRP: A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000665-36-SE	Studienstatus
2723	NCT03773107	Wake Forest University Health Sciences. 2022. WHO ICTRP: LCI-HEM-MYE-CRD-004 (MMRC-073 CARJAK): Study of CRD for Carfilzomib-Refractory Multiple Myeloma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03773107	Studienstatus

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

2724	2018-004330-15	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). 2019. WHO ICTRP: <i>A multi-center phase III randomized study comparing continuous versus fixed duration therapy with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004330-15-FR	Population
2725	NCT03770260	National Cancer Institute (NCI). 2022. WHO ICTRP: <i>Ixazomib and Pevonedistat in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Come Back or Does Not Respond to Treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770260	Studienstatus
2726	NCT03767725	Shenzhen Second People's Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>Anti-BCMA or/and Anti-CD19 CART Cells Treatment of Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03767725	Studienstatus
2727	NCT03767751	Chinese PLA General Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>A Feasibility and Safety Study of Dual Specificity CD38 and BCMA CAR-T Cell Immunotherapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03767751	Intervention
2728	NCT03763370	GlaxoSmithKline. 2021. WHO ICTRP: <i>Expanded Access Request Program for Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03763370	Intervention
2729	NCT03763162	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Followed by Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03763162	Studienstatus
2730	NCT03761108 / 2018-003188-78	Regeneron Pharmaceuticals. 2022. WHO ICTRP: <i>First in Human (FIH) Study of REGN5458 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761108	Intervention
2731	NCT03768960	Johnson & Johnson Private Limited. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of DARZALEX (Daratumumab) In Indian Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma, Whose Prior Therapy Included a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03768960	Studienstatus
2732	NCT03757221	University Hospital, Caen. 2020. WHO ICTRP: <i>Ixazomib -Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03757221	Population

2733	NCT03758417	Nanjing Legend Biotech Co.. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study of LCAR-B38M CAR-T Cells, a Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03758417	Intervention
2734	NCT03752541	Bioray Laboratories. 2022. WHO ICTRP: <i>Efficacy and Safety Evaluation of BCMA-UCART.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03752541	Population
2735	NCT03751293	Hebei Yanda Ludaopei Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of BCMA-directed CAR-T Cells Treatment in Subjects With r/r Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751293	Population
2736	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination With Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03746652	Population
2737	NCT03755154 / 2018-004170-97	Institut de Recherches Internationales Servier. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of a New Intravenous Drug, Called S65487, in Patients With Acute Myeloid Leukemia, Non Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma or Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755154	Intervention
2738	NCT03733717	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Chinese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03733717	Population
2739	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium. 2021. WHO ICTRP: <i>Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732703	Studienstatus
2740	NCT03711864	Peking Union Medical College Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of IM21 Car-t Cells in Patients With Recurrent or Refractory BCMA Positive Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03711864	Intervention
2741	NCT03713294	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Dexamethasone, Elotuzumab, and Pomalidomide in Treating Patients With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03713294	Studienstatus
2742	NCT03143049	Yonsei University Health System, Severance Hospital.	Population

		2021. WHO ICTRP: <i>Randomized Phase 3 study of Pomalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone (PCD) versus Pomalidomide-Dexamethasone (PD) in relapse or refractory myeloma. An AMN study.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003261	
2743	NCT03706547	Peng Liu. 2020. WHO ICTRP: <i>Anti-CD19/BCMA Bispecific CAR-T Cell Therapy for R/R MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03706547	Intervention
2744	NCT03701321	National Cancer Institute (NCI). 2020. WHO ICTRP: <i>Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701321	Studienstatus
2745	NCT03710421	City of Hope Medical Center. 2021. WHO ICTRP: <i>CS1-CAR T Therapy Following Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory CS1 Positive Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710421	Studienstatus
2746	NCT03697629	Canadian Myeloma Research Group. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of an Accelerated Infusion Rate of Daratumumab in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03697629	Population
2747	NCT03715478	Canadian Myeloma Research Group. 2022. WHO ICTRP: <i>Multi-Center Study of GSK2857916 in Combination With Pomalidomide and Dex.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715478	Studienstatus
2748	NCT03710915	HitGen Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of HG146 Capsule in Chinese Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710915	Intervention
2749	NCT03716856	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2020. WHO ICTRP: <i>Clinical Study of CAR-BCMA T in Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03716856	Population
2750	NCT03544281 / 2017-004689-93	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2019. WHO ICTRP: <i>study to evaluate the safety of the study drug, GSK2857916, at different doses and how well it works to treat people with multiple myeloma when taken together with Lenalidomide Plus Dexamethasone (Treatment Arm A), or Bortezomib Plus Dexamethasone (Treatment Arm B)..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004689-93-ES	Population

2751	JPRN-JapicCTI-184110	MUNDIPHARMA K.K.. 2022. WHO ICTRP: <i>EDO-S101 Phase I study for Japanese patients with relapsed/refractory hematological malignancy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184110	Intervention
2752	NCT03672253	Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2020. WHO ICTRP: <i>CAR-T Re-treatment for Refractory/Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03672253	Intervention
2753	NCT03672318	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of ATLCAR.CD138 Cells for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03672318	Intervention
2754	NCT03674463	Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2020. WHO ICTRP: <i>LCAR-B4822M-02 Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03674463	Intervention
2755	NCT03664661	Henan Cancer Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>BCMA-CAR-T in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03664661	Intervention
2756	NCT03661554	The Pregene (ShenZhen) Biotechnology Company, Ltd.. 2020. WHO ICTRP: <i>BCMA Nano Antibody CAR-T Cells for Patients With Refractory and Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661554	Intervention
2757	ChiCTR1800018143	Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology. 2018. WHO ICTRP: <i>BCMA-CD38 Bispecific Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Modified T Cells in the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018143	Population
2758	NCT03702725	Alliance Foundation Trials, LLC.. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Ibrutinib in Combination With Revlimid/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03702725	Population
2759	NCT03657420	Massachusetts General Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of ABI-009 (Nab-rapamycin) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03657420	Population
2760	NCT03539744 / 2017-003838-88	AbbVie G.K.. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Relapsed or</i>	Studienstatus

		<i>Refractory Multiple Myeloma (CANOVA) [M13-494].</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184092	
2761	NCT03687125 / 2018-001907-35	Mundipharma-EDO GmbH. 2020. WHO ICTRP: <i>Tinostamustine Conditioning and Autologous Stem Cell.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03687125	Population
2762	2018-002282-19	Hellenic Society of Hematology. 2020. WHO ICTRP: <i>A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination with Ixazomib and Dexamethasone as Second Line Therapy in Multiple Myeloma Patients who have received prior treatment with a Lenalidomide based regimen..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002282-19-GR	Population
2763	NCT03683277	Intergroupe Francophone du Myelome. 2020. WHO ICTRP: <i>IPD in RRMM Characterized With Genomic Abnormalities of Adverse Prognostic.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03683277	Studienstatus
2764	NCT03650491	Fortis Therapeutics, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of FOR46 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03650491	Intervention
2765	NCT03651128 / 2018-001023-38	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03651128	Studienstatus
2766	NCT03639610	Oncopeptides AB. 2022. WHO ICTRP: <i>A PK Study of Melphalan During Treatment With Melphalan Flufenamide (Melflufen) and Dex in RRMM Pat With Impaired Renal Function.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639610	Studienstatus
2767	JPRN-JapicCTI-184068	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.. 2019. WHO ICTRP: <i>Drug Use-Results Survey of KYPROLIS (all case surveillance) [relapsed or refractory multiple myeloma].</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184068	Studienstatus
2768	NCT03605056	Peng Liu. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase 2 Trial of Chidamide-Lenalidomide-Dexamethasone(CRD) Regimen in R/R MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03605056	Studienstatus
2769	NCT03605719	Emory University. 2022. WHO ICTRP: <i>Dexamethasone, Carfilzomib, & Nivolumab With Pelareorep for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03605719	Studienstatus

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

2770	NCT03433001	Abe Yu. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixazomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Initially Treated with an Injection of Proteasome Inhibitor-Based Therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180011	Studienstatus
2771	ChiCTR1800017186	West China Hospital, Sichuan University. 2018. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study of Single-centre, Open-label Clinical Trial to Evaluate HG146 Capsule in The Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017186	Population
2772	JPRN-JapicCTI-184037	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.. 2021. WHO ICTRP: <i>ONO-7705 Phase I study (ONO-7705-01).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184037	Intervention
2773	NCT03601078 / 2018-000264-28	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>An Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and in Subjects With High-Risk Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03601078	Studienstatus
2774	NCT03622775	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03622775	Studienstatus
2775	NCT03618602	Shanghai Theorion Pharmaceutical Co Ltd.. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety, Pharmacokinetics and Efficacy Study of Bisthianostat in Refractory or Recurrent Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03618602	Intervention
2776	ChiCTR1800017056	Renji Hospital Affiliated to Medical School, Shanghai Jiaotong University. 2018. WHO ICTRP: <i>Phase I Clinical Trial of CX13-608 in the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017056	Population
2777	ChiCTR1800017051	Tianjin First Central Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>BCMA and CD38 CAR-T cells therapy for relapse or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017051	Intervention
2778	NCT03628612	Autolus Limited. 2022. WHO ICTRP: <i>Long-term Follow-up of Patients Treated With Autologous T Cells Genetically Modified.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628612	Population
2779	KCT0002985	Chonnam National University Hospital Hwasun Hospital.	Studienstatus

		2019. WHO ICTRP: <i>Prophylactic administration of pegylated granulocyte colony-stimulating factor in relapsed or refractory multiple myeloma who received pomalidomide-containing regimen.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002985	
2780	NCT03601624	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. 2020. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide/Cyclophosphamide/Dexamethasone in Relapse Refractory Myeloma: Safety Profile in Mexicans.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03601624	Studienstatus
2781	2018-000478-31	Oncopeptides AB. 2022. WHO ICTRP: <i>Multicenter study to assess Pharmacokinetics of Melphalan During Treatment with Melflufen and Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000478-31-PL	Studienstatus
2782	NCT03590652	University of California, San Diego. 2021. WHO ICTRP: <i>Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590652	Studienstatus
2783	NCT03567616 / 2017-004232-11	AbbVie. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of Venetoclax in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567616	Population
2784	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 2021. WHO ICTRP: <i>SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589222	Population
2785	NCT03582033	Seagen Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Safety Study of SEA-BCMA in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03582033	Studienstatus
2786	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556332	Studienstatus
2787	JPRN-UMIN000032674	Akita University hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Multicenter clinical trials to determine the efficacy and safety of consolidation and maintenance therapy with ixazomib, lenalidomide, dexamethasone (IRd) therapy in patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplantation..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032674	Studienstatus

2788	JPRN-UMIN000032675	Akita University hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Multicenter clinical trials to determine the efficacy and safety of consolidation and maintenance therapy with ixazomib, lenalidomide, dexamethasone (IRd) therapy in transplant-ineligible multiple myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032675	Population
2789	NCT03548207 / 2018-000121-32	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03548207	Intervention
2790	NCT03539744 / 2017-003838-88	AbbVie. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539744	Studienstatus
2791	2018-001646-34	CHU CAEN. 2019. WHO ICTRP: <i>A MULTICENTRE OPEN-LABEL PHASE II STUDY OF IXAZOMIB - DARATUMUMAB WITHOUT DEXAMETHASONE (IDARA) IN ELDERLY RELAPSE REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001646-34-FR	Studienstatus
2792	NCT03525678 / 2017-004810-25	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2022. WHO ICTRP: <i>Open-label, randomized study of two doses of GSK2857916 in participants with relapsed/refractory multiple myeloma who have failed prior treatment with an anti-CD38 antibody.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004810-25-DE	Intervention
2793	NCT03567616 / 2017-004232-11	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2021. WHO ICTRP: <i>Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Venetoclax in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004232-11-ES	Population
2794	NCT03559764	Allife Medical Science and Technology Co., Ltd.. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of BCMA CAR-T in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559764	Intervention
2795	2018-000478-31	Oncopeptides AB. 2022. WHO ICTRP: <i>Multicenter study to assess Pharmacokinetics of Melphalan During Treatment with Melflufen and Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000478-31-CZ	Studienstatus
2796	NCT03525678 / 2017-004810-25	GlaxoSmithKline. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of</i>	Intervention

		<i>GSK2857916 in Participants With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525678	
2797	NCT03524235	Noah Merin. 2022. WHO ICTRP: <i>Haploidentical Stem Cell Transplant With Prophylactic Natural Killer DLI for Lymphoma, Multiple Myeloma, and CLL.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03524235	Studienstatus
2798	NCT03544281 / 2017-004689-93	GlaxoSmithKline. 2022. WHO ICTRP: <i>To Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-drug Conjugate, GSK2857916 Administered in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination With Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03544281	Population
2799	DRKS00014659 U1111-1212-6758;534/17 S	Arbeitsgruppe Prof. Bassermann, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. 2022. WHO ICTRP: <i>Evaluation of the predictive power of the CD147/EMMPRIN concentration in peripheral blood of patients with multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014659	Population
2800	NCT03515915	University Hospital, Montpellier. 2020. WHO ICTRP: <i>Use Lay Language. HA Score to Identify Myeloma Patients Who Could Benefit From HDACi Treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515915	Studienstatus
2801	NCT03520985	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2021. WHO ICTRP: <i>Alternate Day Dosing of Pomalidomide in Patients With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520985	Studienstatus
2802	NCT03506802	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2020. WHO ICTRP: <i>TCR Genetically Engineered PBMC and PBSC After Melphalan Conditioning Regimen in Treating Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506802	Studienstatus
2803	NCT03506360	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Pembrolizumab, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506360	Intervention
2804	NCT03502577	Fred Hutchinson Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>BCMA-Specific CAR T-Cells Combined With a Gamma Secretase Inhibitor (JSMD194) to Treat Relapsed or Persistent Multiple Myeloma.</i>	Studienstatus

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502577	
2805	NCT03492268	Bioray Laboratories. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy Evaluation of BCMA-CART for Treating Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492268	Population
2806	NCT03512353	Amgen. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma at US Community Oncology Centers.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512353	Population
2807	JPRN-UMIN000031359	Kobe University Hospital, Medical Oncology / Hematology. 2022. WHO ICTRP: <i>A PK/PD study of Ixazomib in Japanese multiple myeloma patients with renal or hepatic impairment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031359	Studienstatus
2808	NCT03492138	Ajai Chari. 2020. WHO ICTRP: <i>Ixazomib, ONC201, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492138	Studienstatus
2809	2016-000965-21	Oncopeptides AB. 2021. WHO ICTRP: <i>A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000965-21-FR	Studienstatus
2810	NCT03486067 / 2017-003448-19	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of CC-93269, a BCMA x CD3 T Cell Engaging Antibody, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03486067	Intervention
2811	2017-001736-19	University of Leeds. 2022. WHO ICTRP: <i>A randomised phase II trial of selinexor with cyclophosphamide and prednisolone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15028850	Studienstatus
2812	NCT03489525	MedImmune LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>MEDI2228 in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03489525	Intervention
2813	ChiCTR1800015229	The Second Affiliated Hospital of Soochow University. 2018. WHO ICTRP: <i>Clinical application of chimeric antigen receptor T cells in the treatment of CD138 positive relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015229	Population
2814	NCT03473496	Zhujiang Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>CAR-T Cells</i>	Intervention

		<i>Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473496	
2815	NCT03477643	PETHEMA Foundation. 2021. WHO ICTRP: <i>Retrospective Viability Study of the PETHEMA-POMCIDEX Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03477643	Population
2816	NCT03465540	Amgen. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of AMG 397 in Subjects With Selected Relapsed or Refractory Hematological Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465540	Studienstatus
2817	RPCEC00000266 Not applicable	Center of Molecular Immunology (CIM). 2022. WHO ICTRP: <i>14F7 in chronic B-cell lymphoproliferative syndrome.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000266	Intervention
2818	NCT03481556	Oncopeptides AB. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481556	Studienstatus
2819	NCT03457142	Roswell Park Cancer Institute. 2022. WHO ICTRP: <i>Abatacept, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Resistant to Chemotherapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457142	Population
2820	ChiCTR1800014955	Henan Province Cancer Hospital. 2018. WHO ICTRP: <i>Clinical Study of the Safety and Efficacy of BCMA-CART Cell in the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014955	Population
2821	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology. 2020. WHO ICTRP: <i>Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475628	Population
2822	NCT03277105 / 2017-000206-38	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183867	Population
2823	NCT03439293 / 2017-003977-32	Takeda. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i>	Population

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

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439293	
2824	NCT03439280	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of TAK-079 Administered Subcutaneously as a Single Agent in Participants With Relapsed/Refractory (r/r) Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439280	Studienstatus
2825	NCT03464916	Sorrento Therapeutics, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Anti-CD38 CAR-T in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03464916	Intervention
2826	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology. 2020. WHO ICTRP: <i>Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450057	Population
2827	2017-002326-21	Fundación PETHEMA. 2018. WHO ICTRP: <i>Clinical Trial with selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002326-21-ES	Population
2828	NCT03436771	Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>Long-term Follow-up Study for Patients Previously Treated With a Juno CAR T-Cell Product.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436771	Population
2829	NCT03433001	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2022. WHO ICTRP: <i>A Prospective, Multicenter, Observational Study in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with Ixazomib plus Lenalidomide and Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031216	Studienstatus
2830	JPRN-UMIN000031220	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2022. WHO ICTRP: <i>DARZALEX intravenous drip infusion 100 mg, 400 mg Special Drug Use Results Survey (Recurrent or refractory multiple myeloma).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031220	Studienstatus
2831	NCT03433001	Takeda. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients Treated With Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433001	Studienstatus
2832	NCT03430011	Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Study Evaluating the Safety and Efficacy of JCARH125 in Subjects With Relapsed and/or Refractory</i>	Intervention

		<i>Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430011	
2833	NCT03445663	Amgen. 2021. WHO ICTRP: <i>Study Evaluating AMG 424 in Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03445663	Intervention
2834	NCT04063189	First Hospital of Jilin University. 2020. WHO ICTRP: <i>Clinical Trial of Clarithromycin, Lenalidomide and Dexamethasone in the Treatment of the First Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04063189	Population
2835	NCT03413800	Ciuss de L'Est de l'Île de Montréal. 2022. WHO ICTRP: <i>Len/Dex/DLI in Relapsed Multiple Myeloma After Allogeneic Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413800	Population
2836	NCT03399539	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Venetoclax, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399539	Studienstatus
2837	NCT03399799 / 2017-002400-26	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>Dose Escalation Study of Talquetamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399799	Intervention
2838	ChiCTR-INR-17013961	Henan Cancer Hospital. 2017. WHO ICTRP: <i>A pilot randomized controlled trial for comparing decitabine in Combination With DT-PDCE versus DT-PDCE Alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17013961	Studienstatus
2839	NCT03379584	Seagen Inc. 2020. WHO ICTRP: <i>A Safety Study of SGN-CD48A in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379584	Intervention
2840	ChiCTR-OPC-17013860	Henan Cancer Hospital. 2017. WHO ICTRP: <i>A prospective observational study of Bortezomib, Dexamethasone and Decitabin in the treatment of recurrent / refractory multiple myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-17013860	Studienstatus
2841	NCT03380039	Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2020. WHO ICTRP: <i>Clinical Study of CAR-BCMA T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03380039	Studienstatus
2842	NCT03389347	University of Washington. 2022. WHO ICTRP: <i>High</i>	Intervention

		<i>Throughput Drug Sensitivity and Genomics Data in Developing Individualized Treatment in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389347	
2843	NCT03374085 / 2017-001236-19	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>A Safety, PK and Efficacy Study of CC-92480 Monotherapy and in Combination With Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374085	Studienstatus
2844	NCT03361748 / 2017-002245-29	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361748	Intervention
2845	2017-003951-44	Hellenic Society of Hematology. 2020. WHO ICTRP: <i>Study to evaluate Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients with Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma who Have Received at least 2 Prior Lines of Therapy including Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003951-44-GR	Population
2846	2017-003950-18	Hellenic Society of Hematology. 2021. WHO ICTRP: <i>Efficacy of Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Myeloma with Renal Impairment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003950-18-GR	Population
2847	ChiCTR-OPC-17013483	Xin Hua Hospital of Shanghai Jiao Tong University of Medicine. 2017. WHO ICTRP: <i>Clinical Study of Redirected Autologous T Cells with a BCMA-targeted Chimeric Antigen Receptor in Patients with Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-17013483	Intervention
2848	NCT03352765	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study of Bendamustine and Melphalan Conditioning and Autologous Stem Cell Transplantation for Treatment of Multiple Myeloma and Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma in Elderly Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352765	Population
2849	CTRI/2017/11/010561 KCP-330-023 version 4.0 17/August/2018	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021. WHO ICTRP: <i>Study of Selinexor, Bortezomib, AND.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/11/010561	Studienstatus
2850	NCT03361306	Wake Forest University Health Sciences. 2022. WHO ICTRP: <i>LCI-HEM-MYE-CRD-002: Carfilzomib-Revlimid-Dexamethasone-Elotuzumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361306	Population

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

		306	
2851	NCT03357952 / 2017-002611-34	Janssen Research & Development, LLC. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study of JNJ-63723283, an Anti-programmed Death-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination With Daratumumab, Compared With Daratumumab Alone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357952	Population
2852	NCT03338972	Fred Hutchinson Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Immunotherapy With BCMA CAR-T Cells in Treating Patients With BCMA Positive Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03338972	Population
2853	ChiCTR-OIC-17013234	Peking University People's Hospital. 2017. WHO ICTRP: <i>A Multicenter and open-label clinical trial of efficacy and safety of Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed / refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17013234	Studienstatus
2854	NCT03340883	Aduro Biotech, Inc. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety and Tolerability of BION-1301 in Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340883	Intervention
2855	NCT03353545	Genesis Pharma S.A.. 2021. WHO ICTRP: <i>Retrospective and Prospective Study of Pomalidomide Plus LoW Dose Dexa Efficacy in RRMM Patients Under Real-Life Conditions.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03353545	Population
2856	ChiCTR-OIC-17013135	The third Xiangya Hospital of Central South University. 2017. WHO ICTRP: <i>Chimeric Antigen Receptor T Cells (CAR) Therapy in Refractory/Relapsed B cell hematologic malignancies including acute lymphoblastic leukemia (ALL), non-Hodgkin's lymphoma (NHL), multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17013135	Intervention
2857	NCT03336073	PETHEMA Foundation. 2022. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336073	Population
2858	NCT03322735	Henan Cancer Hospital. 2018. WHO ICTRP: <i>Study of BCMA CAR-T in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322735	Studienstatus
2859	NCT03314974	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2022. WHO ICTRP: <i>Myeloablative Allo HSCT With Related or Unrelated Donor for Heme Disorders.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314974	Studienstatus

		974	
2860	NCT03318861	Kite, A Gilead Company. 2022. WHO ICTRP: <i>Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KITE-585 in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03318861	Population
2861	NCT03312205	Hebei Senlang Biotechnology Inc., Ltd.. 2020. WHO ICTRP: <i>CAR-T Cells for Relapsed or Refractory Haematopoietic and Lymphoid Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312205	Intervention
2862	NCT03312530 / 2017-000830-68	Hoffmann-La Roche. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312530	Intervention
2863	NCT03311828	City of Hope Medical Center. 2021. WHO ICTRP: <i>Copper 64Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311828	Population
2864	NCT03158688 / 2016-003554-33	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.. 2022. WHO ICTRP: <i>A phase 3 study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab to carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ONO-7057-07).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173732	Population
2865	NCT03314181 / 2017-002099-26	AbbVie. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314181	Population
2866	2017-001736-19	University of Leeds. 2019. WHO ICTRP: <i>Selinexor, cyclophosphamide and prednisolone compared to cyclophosphamide and prednisolone in patients with multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001736-19-GB	Studienstatus
2867	NCT03333746	Yvonne Efebera. 2020. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide and Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03333746	Studienstatus
2868	NCT03309111 / 2016-005253-20	Ichnos Sciences SA. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of ISB 1342, a CD38/CD3 Bispecific Antibody, in Subjects With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03309111	Intervention

		111	
2869	2016-005008-24	FUNDACIÓN PETHEMA. 2018. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005008-24-ES	Studienstatus
2870	NCT03303950	University of Utah. 2022. WHO ICTRP: <i>Allogeneic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma and Myelofibrosis.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03303950	Population
2871	2017-000830-68	F. Hoffman-La Roche Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination with Venetoclax, with or Without Atezolizumab, in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000830-68-ES	Intervention
2872	NCT03288493	Poseida Therapeutics, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>P-BCMA-101 Tscm CAR-T Cells in the Treatment of Patients With Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288493	Intervention
2873	NCT03287804 / 2016-003893-42	Autolus Limited. 2020. WHO ICTRP: <i>APRIL CAR T Cells (AUTO2) Targeting BCMA and TACI for the Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03287804	Intervention
2874	NCT03288480	Phosplatin Therapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 1/2a Dose-Finding Study of PT-112 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288480	Intervention
2875	NCT03277105 / 2017-000206-38	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277105	Population
2876	NCT03287908 / 2017-001997-41	Amgen. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Assess AMG 701 Monotherapy, or in Combination With Pomalidomide, With or Without, Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03287908	Studienstatus
2877	NCT03274219	bluebird bio. 2021. WHO ICTRP: <i>Study of bb21217 in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03274219	Intervention
2878	NCT03275103 / 2018-001041-13	Genentech, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Dose-Escalation Study of Cevostamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM).</i>	Intervention

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

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275103	
2879	NCT03275285 / 2017-001940-37	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275285	Population
2880	NCT03267888	Emory University. 2022. WHO ICTRP: <i>Pembrolizumab and Radiation Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267888	Studienstatus
2881	NCT03312530 / 2017-000830-68	F. Hoffman-La Roche Ltd.. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination with Venetoclax, with or Without Atezolizumab, in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000830-68-NL	Intervention
2882	2017-002120-24	Oncopeptides AB. 2019. WHO ICTRP: <i>It is an early clinical trial to assess a new drug (Melflufen) when given together with a steroid (Dexamethasone) and an approved drug (either Bortezomib or Daratumumab) in the treatment of patients with the cancer (MM) which returns after treatment and is not responded to treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-CZ	Studienstatus
2883	NCT03266692	Cogent Biosciences, Inc. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of ACTR087 in Combination With SEA-BCMA in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03266692	Intervention
2884	NCT03277105 / 2017-000206-38	Janssen-Cilag International N.V.. 2021. WHO ICTRP: <i>A clinical study to compare the effectiveness and pharmacokinetics (the way the body absorbs, distributes, and gets rid of a drug) of Daratumumab given through the subcutaneous route versus the intravenous route in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (blood cancer in the bone marrow).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000206-38-SE	Population
2885	NCT03256045	University of Washington. 2022. WHO ICTRP: <i>Panobinostat, Carfilzomib, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256045	Population
2886	NCT03269136 / 2019-000822-24	Pfizer. 2022. WHO ICTRP: <i>PF-06863135 As Single Agent And In Combination With Immunomodulatory Agents In Relapse/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269136	Studienstatus

2887	NCT03263637	AstraZeneca. 2021. WHO ICTRP: <i>Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antitumor Activity of AZD4573 in Relapsed/Refractory Haematological Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03263637	Intervention
2888	ChiCTR-ONH-17012285	Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital. 2017. WHO ICTRP: <i>Clinical study on the CAR-T cell for treating refractory/relapsing multiple myeloma and plasma cell leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONH-17012285	Intervention
2889	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173665	Population
2890	NCT03357952 / 2017-002611-34	Janssen-Cilag International N.V.. 2021. WHO ICTRP: <i>A Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination with Daratumumab, Compared with Daratumumab Alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002611-34-BE	Population
2891	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242889	Population
2892	JPRN-UMIN000028488	Gunma University Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>The single-arm phase II study evaluating pomalidomide-plus-dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma and phase II study evaluating pomalidomide-bortezomib-dexamethasone for the patients who are not able to achieve PR after pomalidomide-plus-dexamethasone therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028488	Population
2893	NCT03242460	Kosin University Gospel Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>The Safety and Efficacy of Pomalidomide in Combination With Cyclophosphamide and Dexamethasone (PCD) in the Transplant-ineligible Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242460	Studienstatus
2894	NCT03234972	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03234972	
2895	ChiCTR-IPR-17012144	Henan Cancer Hospital. 2017. WHO ICTRP: <i>A pilot randomized controlled trial for comparing CDA-II in Combination With DT-PDCE versus DT-PDCE Alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17012144	Studienstatus
2896	NCT03287804 / 2016-003893-42	Autolus Limited. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase I/II study evaluating AUTO2 in patients with multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003893-42-NL	Intervention
2897	NCT03221634 / 2017-001001-32	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020. WHO ICTRP: <i>Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MK-3475-668/KEYNOTE-668).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03221634	Studienstatus
2898	NCT03218163	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2020. WHO ICTRP: <i>MEDI-551 as Maintenance Therapy After Allogeneic Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03218163	Intervention
2899	2021-006038-37	Takeda. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Modakafusp Alfa on Adult Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03215030	Intervention
2900	NCT03227432	Dana-Farber Cancer Institute. 2020. WHO ICTRP: <i>An Exploratory Study to Evaluate the Combination of Elotuzumab and Nivolumab With and Without Pomalidomide in Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227432	Population
2901	JPRN-JapicCTI-173637	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.. 2021. WHO ICTRP: <i>ONO-4538 phase II study (ONO-4538-58).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173637	Intervention
2902	NCT03202628	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Ixazomib Citrate, Pomalidomide, Dexamethasone, and Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202628	Population
2903	JPRN-JapicCTI-173625	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2019. WHO ICTRP: <i>An OpenLabel Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173625	
2904	NCT03201250	Muhamed Baljevic, MD. 2021. WHO ICTRP: <i>Cabozantinib as a Targeted Strategy to Reverse Carfilzomib Resistance in Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03201250	Population
2905	NCT03194867 / 2017-001431-39	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194867	Studienstatus
2906	NCT03188536	Takeda. 2020. WHO ICTRP: <i>Clinical and Sociodemographic Characterization of Multiple Myeloma Participants With Symptomatic Relapse and/or Refractory Disease in Spain (CharisMMa Study).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03188536	Population
2907	NCT03190525	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2022. WHO ICTRP: <i>Clinical Decision-making, Prognosis, Quality of Life and Satisfaction in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03190525	Intervention
2908	NCT03194867 / 2017-001431-39	Sanofi-aventis recherche & developpement. 2017. WHO ICTRP: <i>Isatuximab in Combination with REGN2810 in RRMM Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001431-39-HU	Studienstatus
2909	NCT03215524	Canadian Myeloma Research Group. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03215524	Population
2910	NCT03184194	Amsterdam UMC, location VUmc. 2022. WHO ICTRP: <i>Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184194	Population
2911	ChiCTR-ONN-17011517	Tianjin First Central Hospital. 2017. WHO ICTRP: <i>CD138 CAR T-cell therapy for relapse or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONN-17011517	Intervention
2912	NCT03180736	European Myeloma Network. 2021. WHO ICTRP: <i>Comparison of Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor/Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180736	Population

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

		736	
2913	NCT03173430	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2020. WHO ICTRP: <i>Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173430	Intervention
2914	NCT03191981	University of Leeds. 2017. WHO ICTRP: <i>Pembrolizumab Cyclophosphamide and Lenalidomide for Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03191981	Studienstatus
2915	NCT03168438	GlaxoSmithKline. 2021. WHO ICTRP: <i>Letetresgene Autoleucl Engineered T Cells Alone and in Combination With Pembrolizumab in NY-ESO-1 Positive Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03168438	Intervention
2916	NCT03170882 / 2016-004742-28	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Ixazomib, Given With Dexamethasone in Adults With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170882	Population
2917	NCT03196947	Oncology Venture. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety and Pharmacokinetics of Rising Doses of APO010 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Selected by DRP.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196947	Intervention
2918	2017-001618-27	European Myeloma Network (EMN). 2021. WHO ICTRP: <i>Study to compare Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001618-27-GR	Population
2919	NCT03155100 / 2016-001178-13	Raija Silvennoinen. 2022. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib + Elotuzumab + Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma After 1-3 Prior Treatment Lines.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155100	Studienstatus
2920	NCT03150316	Chong Kun Dang Pharmaceutical. 2020. WHO ICTRP: <i>CKD-581 + Lenalidomide + Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150316	Studienstatus
2921	NCT03158688 / 2016-003554-33	Amgen. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158688	Population

		688	
2922	NCT03151811	Oncopeptides AB. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen)-Dex or Pomalidomide-dex for RRMM Patients Refractory to Lenalidomide.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03151811	Population
2923	NCT03143985	Case Comprehensive Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Vactosertib in Combination w/ Pomalidomide in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03143985	Population
2924	ChiCTR-OIC-17011272	The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2021. WHO ICTRP: <i>An open single center single arm clinical study of through infusion of anti-BCMA CAR-T and anti-CD19 CAR-T therapy for relapsed and refractory multiply myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17011272	Intervention
2925	NCT03145181 / 2016-002122-36	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA*CD3 Bispecific Antibody, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145181	Intervention
2926	2017-000169-60	VU University Medical Center. 2021. WHO ICTRP: <i>nivolumab and daratumumab with or without low dose cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000169-60-NL	Population
2927	NCT03136653 / 2016-002771-10	Molecular Partners AG. 2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Trial of MP0250 Plus Bortezomib + Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136653	Studienstatus
2928	NCT03140943	National University Hospital, Singapore. 2017. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib Thalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03140943	Population
2929	NCT03143049	National University Hospital, Singapore. 2017. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone (PCD) Versus Pomalidomide-Dexamethasone (PD) in Relapse or Refractory Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03143049	Population
2930	NCT03117361	PharmaMar. 2020. WHO ICTRP: <i>Trial of Plitidepsin (Aplidin(r)) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients Double Refractory to Bortezomib and Lenalidomide.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117361	
2931	NCT03110562	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021. WHO ICTRP: <i>Bortezomib, Selinexor, and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110562	Population
2932	NCT03106428	MedImmune LLC. 2020. WHO ICTRP: <i>A Multiple Ascending Dose Study of MEDI7247 in Patients With Selected Relapsed/Refractory Hematological Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106428	Population
2933	NCT03111992	Novartis Pharmaceuticals. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Single Agent CJM112, and PDR001 in Combination With LCL161 or CJM112 in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111992	Intervention
2934	NCT03091933	Ciuss de L'Est de l'Île de Montréal. 2017. WHO ICTRP: <i>Antimajor Histocompatibility Complex (MiHA) T Cells for Patients With Relapsed Hematologic Malignancies Following Matched HSCT (Guided Lymphocyte Immunopeptide Derived Expansion).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03091933	Intervention
2935	NCT03090659	Nanjing Legend Biotech Co.. 2021. WHO ICTRP: <i>LCAR-B38M Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03090659	Intervention
2936	NCT03104270	Oncotherapeutics. 2020. WHO ICTRP: <i>Combination Study for High Risk Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104270	Intervention
2937	NCT03110822	Oncotherapeutics. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 1 Study of Ruxolitinib, Steroids and Lenalidomide for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110822	Population
2938	NCT03091257	Massachusetts General Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study of Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03091257	Intervention
2939	2016-003957-14	Karyopharm Therapeutics Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>Bortezomib, Selinexor and Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003957-14-BE	Studienstatus
2940	2016-003957-14	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017. WHO ICTRP: <i>Bortezomib, Selinexor and Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma.</i>	Studienstatus

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003957-14-HU	
2941	NCT03031730	National Cancer Institute (NCI). 2022. WHO ICTRP: <i>Testing the Addition of KRT-232 (AMG 232) to Usual Chemotherapy for Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03031730	Population
2942	2015-003486-29	Pharma Mar, S.A.. 2018. WHO ICTRP: <i>Phase II Trial of Plitidepsin (Aplidin(r)) in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients Double Refractory to bortezomib and lenalidomide..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003486-29-FR	Population
2943	NTR6541	University Medical Center Utrecht. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety of TEG001 in patients with r/r AML, high-risk MDS or MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR6541	Studienstatus
2944	NCT03030261	Washington University School of Medicine. 2022. WHO ICTRP: <i>Elotuzumab, Pomalidomide, & Dexamethasone (Elo-Pom-Dex) With Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03030261	Population
2945	2016-001564-11	University of Leeds. 2018. WHO ICTRP: <i>MUK eleven: Viral Immunotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14749537	Population
2946	NCT03023527	PETHEMA Foundation. 2020. WHO ICTRP: <i>Nivolumab Role in the Treatment of Patients With Refractory or Relapse Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03023527	Studienstatus
2947	NCT03019666	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2022. WHO ICTRP: <i>Ph I Trial of NAM NK Cells and IL-2 for Adult Pts With MM and NHL.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019666	Intervention
2948	NCT03051841	Chong Kun Dang Pharmaceutical. 2020. WHO ICTRP: <i>CKD-581 + Bortezomib + Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051841	Intervention
2949	NCT03017820	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>VSV-hIFNbeta-NIS With or Without Ruxolitinib Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, Acute Myeloid Leukemia, or T-cell Lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03017820	Population
2950	NCT03015792	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Ibrutinib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Ineligible for Transplant.</i>	Studienstatus

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

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015792	
2951	NCT03033316	Enceladus Pharmaceuticals BV. 2020. WHO ICTRP: <i>A Evaluation of the Safety of Oncocort IV Pegylated Liposomal Dexamethasone Phosphate in Patients With Progressive Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03033316	Studienstatus
2952	ChiCTR-OPC-16010301	Sun Yat-sen University Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Efficacy and safety of chidamide, bortezomib and dexamethasone combination in transplant-ineligible patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a phase 2, single center, single arm study.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16010301	Studienstatus
2953	NCT03155100 / 2016-001178-13	Helsinki University Central Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>Phase 2 study of carfilzomib + elotuzumab + dexamethasone for relapsed or progressed multiple myeloma after 1-3 prior treatment lines.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001178-13-FI	Studienstatus
2954	2016-003094-18	Karyopharm Therapeutics Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>A Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone in Previously Treated Patients with Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003094-18-DE	Intervention
2955	2016-003517-95	Oncopeptides AB. 2021. WHO ICTRP: <i>Multicenter study to compare the combination of Melflufen/ Dexamethasone vs. Pomalidomide/Dexamethasone in patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003517-95-HU	Studienstatus
2956	NCT03000452	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study to Determine the Efficacy of the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000452	Intervention
2957	NCT03562169 / 2016-000905-35	University of Leeds. 2021. WHO ICTRP: <i>Myeloma XII (ACCoRd trial).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10038996	Population
2958	NCT02998047	Actinium Pharmaceuticals. 2020. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study of Lintuzumab-Ac225 in Patients With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998047	Intervention
2959	NCT02992483 / 2016-003624-22	Novartis Pharmaceuticals. 2021. WHO ICTRP: <i>Phase I Study of MIK665, a Mcl-1 Inhibitor, in Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992483	Intervention

		483	
2960	NCT03562169 / 2016-000905-35	University of Leeds. 2020. WHO ICTRP: <i>The Role of Ixazomib in Autologous Stem Cell Transplant in Relapsed Myeloma - Myeloma XII (ACCoRd)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562169	Population
2961	NCT02986451	Sun Yat-sen University. 2020. WHO ICTRP: <i>Clarithromycin, Lenalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02986451	Studienstatus
2962	NCT02985333	Sun Yat-sen University. 2020. WHO ICTRP: <i>Paclitaxel, Cyclophosphamide and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02985333	Population
2963	NCT02990338 / 2016-003097-41	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990338	Population
2964	NCT02976493	Bristol-Myers Squibb. 2020. WHO ICTRP: <i>Elotuzumab Safety Surveillance In Japanese Patients With Relapse Or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02976493	Intervention
2965	NCT02977494 / 2016-000433-51	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2022. WHO ICTRP: <i>Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977494	Population
2966	NCT03015922	University of Leeds. 2020. WHO ICTRP: <i>Viral Immunotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015922	Studienstatus
2967	NCT03029234	Amgen. 2021. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib in Combination With Dexamethasone (Kd) in Chinese Patients With Relapsed & Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029234	Population
2968	NCT02967276	University of Campinas, Brazil. 2017. WHO ICTRP: <i>Clinical Activity of Metformin With High-dose of Dexamethasone in Relapse Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02967276	Population
2969	NCT02952573	University Health Network, Toronto. 2020. WHO ICTRP: <i>Testing JNJ-42756493 In Combination With</i>	Studienstatus

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

		<i>Dexamethasone in Multiple Myeloma That Came Back After a Period of Improvement.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952573	
2970	NCT02951819	Janssen Scientific Affairs, LLC. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951819	Population
2971	NCT02951117 / 2016-001300-28	AbbVie. 2017. WHO ICTRP: <i>A Study of Venetoclax and ABBV-838 Combination Therapy With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma Whose Cancer Has Come Back or Had No Response to Recent Cancer Treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951117	Studienstatus
2972	NCT02954796	Seagen Inc. 2020. WHO ICTRP: <i>A Safety Study of SGN-CD352A for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954796	Intervention
2973	NCT02952508	Collectar Biosciences, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Iopofosine I 131 (CLR 131) in Select B-Cell Malignancies (CLOVER-1) and Pivotal Expansion in Waldenstrom Macroglobulinemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952508	Population
2974	NCT02948283	City of Hope Medical Center. 2021. WHO ICTRP: <i>Metformin Hydrochloride and Ritonavir in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02948283	Intervention
2975	NCT03287804 / 2016-003893-42	Autolus Limited. 2019. WHO ICTRP: <i>Phase I/II study evaluating AUTO2 in patients with multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003893-42-GB	Intervention
2976	NCT03196414	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of T Cells Targeting CD138/BCMA/CD19/More Antigens (CART-138/BCMA/19/More) for Chemotherapy Refractory and Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196414	Population
2977	NCT02963493	Oncopeptides AB. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963493	Intervention
2978	NCT02939183	Amgen. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase 1b Study Evaluating OPomD in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939183	Studienstatus

		183	
2979	NCT02928029 / 2016-002438-58	Bayer. 2020. WHO ICTRP: <i>Study Testing Radium-223 Dichloride in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02928029	Population
2980	NCT02971410	Wake Forest University Health Sciences. 2020. WHO ICTRP: <i>Simvastatin in Overcoming Chemotherapy Resistance in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971410	Intervention
2981	NCT02922543	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>A Safety and Efficacy Study of Revlimid(r) 5 mg Capsules in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received Long-term Treatment With it Under the Actual Condition of Use.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02922543	Population
2982	JPRN-UMIN000024166	Tokai University. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase 2 study of clarithromycin, pomalidomide and dexamethasone(ClaPD) for patients with relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024166	Studienstatus
2983	NCT02916420	Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co., Ltd.. 2016. WHO ICTRP: <i>Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone in Chinese Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02916420	Studienstatus
2984	NCT02917941	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Japanese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163381	Population
2985	JPRN-JapicCTI-163377	Bristol-Myers Squibb K.K.. 2019. WHO ICTRP: <i>Early Patient Access Treatment Use Protocol CA204-220.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163377	Studienstatus
2986	NCT02928029 / 2016-002438-58	Bayer AG. 2019. WHO ICTRP: <i>A study to evaluate the safety and efficacy of study drug radium-223 dichloride when given in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma that has recurred.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002438-58-ES	Population
2987	2016-001681-28	Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2016. WHO ICTRP: <i>The aim of the study is to provide patients with certain kinds of cancer continued access to the same drug they have received in a previous study, if</i>	Population

		<i>they have benefited from the use of the drug..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001681-28-ES	
2988	NCT02899052 / 2019-004340-30	AbbVie. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899052	Population
2989	ACTRN12616001164482 Nil	Dr Andrew Spencer - Alfred Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>A Phase IIb, open label, sequential cohort study comparing KappaMab alone to KappaMab in combination with lenalidomide and low dose dexamethasone (MRd) in Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001164482	Studienstatus
2990	NCT02902965	Pharmacyclics Switzerland GmbH. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Ibrutinib in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902965	Population
2991	2016-000965-21	Oncopeptides AB. 2016. WHO ICTRP: <i>A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000965-21-ES	Studienstatus
2992	ACTRN12616001030460 ALLG MM20	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG). 2020. WHO ICTRP: <i>A Multicentre Phase 3 Trial Comparing Elotuzumab-Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexamethasone (E-CTD) with Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexamethasone (CTD) for the Treatment of Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001030460	Studienstatus
2993	NCT02863991	Chimerix. 2022. WHO ICTRP: <i>Oral ONC201 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863991	Intervention
2994	NCT02856438	Bristol-Myers Squibb. 2018. WHO ICTRP: <i>Early Patient Access Treatment Use Protocol CA204-220.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856438	Studienstatus
2995	2015-003486-29	Pharma Mar, S.A.. 2018. WHO ICTRP: <i>Phase II Trial of Plitidepsin (Aplidin(r)) in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients Double Refractory to bortezomib and lenalidomide..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003486-29-ES	Population

2996	NCT02852837	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: <i>Dose Escalation Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Failed at Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02852837	Population
2997	NCT02576977 / 2015-002509-13	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase III Study of Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone With or Without Pembrolizumab (MK3475) in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009774	Population
2998	NCT01734928	Celgene Corporation. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide, Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone Versus Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008025	Population
2999	NCT02831686	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study to Test the Combination of Selinexor (KPT-330), Ixazomib, and Dexamethasone in Patients With Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831686	Studienstatus
3000	NCT02977494 / 2016-000433-51	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2021. WHO ICTRP: <i>Daratumumab in combination with Bortezomib and Dexamethasone in subjects with relapsed or relapsed and refractory Multiple Myeloma and severe renal impairment including subjects undergoing hemodialysis. A phase 2, open-label, multicenter trial.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000433-51-DE	Population
3001	ACTRN12616000894493 Protocol X16078	Professor Andrew Spencer. 2020. WHO ICTRP: <i>A prospective, multi-centre, single arm, phase 2 assessment of the efficacy and safety of the combination of ixazomib, thalidomide and dexamethasone (ITD) for relapsed and/or refractory multiple myeloma after 1 to 3 prior lines of therapy..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000894493	Studienstatus
3002	NCT03731832	GWT-TUD GmbH. 2022. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide, ixazomib, and dexamethasone (PII) with or without intensification by cyclophosphamide (PICd):.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001757-16-DE	Studienstatus
3003	NCT02812706	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>Isatuximab Single Agent Study in Japanese Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02812706	Population

		706	
3004	NCT02834364 / 2014-004597-42	University of Heidelberg Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>BRAF/MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BIRMA)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834364	Intervention
3005	NCT02654132 / 2014-003282-19	Bristol-Myers Squibb. 2022. WHO ICTRP: <i>An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010601	Population
3006	NCT02786485	Bellicum Pharmaceuticals. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Matched Unrelated Donor T Cell Infusion for Hematologic Malignancies After Allo-HSCT</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786485	Intervention
3007	NCT02811978	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Subcutaneous and Intravenous Velcade in Combination With Dexamethasone in Chinese Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811978	Studienstatus
3008	NCT02726581 / 2015-005699-21	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2019. WHO ICTRP: <i>An investigational immuno-therapy study of Nivolumab, Pomalidomide and</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005699-21-AT	Studienstatus
3009	NCT02807454	Celgene International II Sàrl. 2022. WHO ICTRP: <i>A study to determine the safety and efficacy for the combination of durvalumab and daratumumab (D2) to treat relapsed and refractory multiple myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001209-17-DE	Population
3010	JPRN-UMIN000022213	Hamamatsu University School of Medicine. 2022. WHO ICTRP: <i>The association of Cytokine /chemokine profiles with the clinical outcome and safety in relapsed/refractory multiple myeloma patients treated with lenalidomide plus dexamethasone</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022213	Studienstatus
3011	JPRN-JapicCTI-163245	Bristol-Myers Squibb K.K.. 2020. WHO ICTRP: <i>Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163245	Studienstatus
3012	NCT02755597 / 2015-004411-20	AbbVie. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755597	Population

		597	
3013	NCT02756663	Novartis Pharmaceuticals. 2016. WHO ICTRP: <i>Panobinostat in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756663	Studienstatus
3014	NCT02654132 / 2014-003282-19	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2022. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Multiple Myeloma that is resistant to treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003282-19-GR	Population
3015	NCT02548962	Pharmacyclics LLC. 2019. WHO ICTRP: <i>A clinical study of Ibrutinib taken together with Pomalidomide and Dexamethasone in patients with Multiple Myeloma (who have stopped responding or have failed to respond to current treatments).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002191-25-DE	Population
3016	ChiCTR-INh-16008198	Department of Hematology, Changzheng Hospital, The Second Military Medical University.. 2017. WHO ICTRP: <i>Clinical investigation on the efficacy and safety of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy (CAR-T) in relapsed and refractory multiply myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INh-16008198	Intervention
3017	NCT02757326	RedHill Biopharma Limited. 2020. WHO ICTRP: <i>ABC294640 in Refractory / Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757326	Intervention
3018	NCT02722668	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2021. WHO ICTRP: <i>UCB Transplant for Hematological Diseases Using a Non Myeloablative Prep.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722668	Studienstatus
3019	2015-005105-36	Pharmacyclics Switzerland GmbH. 2019. WHO ICTRP: <i>A study of Ibrutinib in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005105-36-CZ	Population
3020	NCT02726581 / 2015-005699-21	Bristol-Myers Squibb. 2022. WHO ICTRP: <i>An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Pomalidomide and Dexamethasone Combinations in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726581	Studienstatus
3021	NCT02834364 / 2014-004597-42	Universität Heidelberg vertreten durch die kaufmännische Direktorin. 2021. WHO ICTRP: <i>LGX818 in combination with MEK162 in refractory or relapsed multiple myeloma patients with BRAFV600E.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004597-42	Intervention

		14-004597-42-DE	
3022	NCT02718833	Massachusetts General Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study of Elotuzumab With Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718833	Studienstatus
3023	NCT02755597 / 2015-004411-20	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2021. WHO ICTRP: <i>A study evaluating venetoclax in Multiple Myeloma subjects, who are receiving bortezomib and dexamethasone as standard therapy..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004411-20-IE	Population
3024	NCT01997840	Acetylon Pharmaceuticals, Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>A PHASE 1B/2 MULTI-CENTER STUDY TO FIND A WELL TOLERATED AND SAFE AND EFFECTIVE DOSE OF ACY-1215 (RICOLINOSTAT) IN COMBINATION WITH POMALIDOMIDE AND LOW-DOSE DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AFTER PROGRESSIVE OR RETURNING DISEASE.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002338-29-GR	Population
3025	NCT02692339	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety Study of Lenalidomide/Dexamethasone to Treat Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692339	Population
3026	NCT02697344	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>R-(-)-Gossypol Acetic Acid With Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Symptomatic Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697344	Population
3027	NCT02548962	Pharmacyclics LLC. 2018. WHO ICTRP: <i>A clinical study of Ibrutinib taken together with Pomalidomide and Dexamethasone in patients with Multiple Myeloma (who have stopped responding or have failed to respond to current treatments).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002191-25-CZ	Population
3028	2015-004530-94	Fundación para la investigación biomédica de Córdoba. 2019. WHO ICTRP: <i>Pilot study (Phase II) of Pomalidomide, oral Desamethasone and very low-dose Cyclophosphamide in patients with refractory Multiple Myeloma who have received Lenalidomide and Bortezomib..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004530-94-ES	Studienstatus
3029	2015-001564-19	Novartis Farmacéutica, S.A.. 2016. WHO ICTRP: <i>Panobinostat with bortezomib and dexamethasone in relapsed or relapsed-and-refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001564-19-ES	Studienstatus

3030	NCT02684617	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2021. WHO ICTRP: <i>Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Dinaciclib (MK-7965) in Hematologic Malignancies (MK-3475-155)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684617	Population
3031	NCT02668731	Mayo Clinic. 2016. WHO ICTRP: <i>Dinaciclib, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668731	Population
3032	NCT02751255 / 2015-003862-10	VU University Medical Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Daratumumab in combination with ATRA in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003862-10-NL	Population, Studienstatus
3033	NCT02658396	Dana-Farber Cancer Institute. 2017. WHO ICTRP: <i>GO-203-2C + Bortezomib For Relapsed Or Refractory MM</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658396	Studienstatus
3034	ChiCTR-OIN-16007723	Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology. 2017. WHO ICTRP: <i>A clinical trial of anti-CD19 CAR-T cell therapy</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIN-16007723	Studienstatus
3035	NCT02649790	Karyopharm Therapeutics Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of KPT-8602 in Participants With Relapsed/Refractory Cancer Indications</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02649790	Studienstatus
3036	NCT02654132 / 2014-003282-19	Bristol-Myers Squibb. 2022. WHO ICTRP: <i>An Investigational Immuno-therapy Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654132	Population
3037	NCT02675452 / 2015-004777-32	Amgen. 2022. WHO ICTRP: <i>AMG 176 First in Human Trial in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Participants With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02675452	Intervention
3038	ChiCTR-OIC-15007636	Sun Yat-sen University Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Efficacy and safety of teniposide, cyclophosphamide and dexamethasone combination in transplant-ineligible patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a phase 2, single center, single arm study</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-15007636	Studienstatus

3039	NCT02661022	Stemline Therapeutics, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>SL-401 in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661022	Studienstatus
3040	NCT02633059	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Idasanutlin, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02633059	Studienstatus
3041	NCT02628704	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017. WHO ICTRP: <i>Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone Versus Placebo, Carfilzomib, and Dexamethasone in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628704	Studienstatus
3042	NCT02616640	Celgene. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study to Determine Dose and Regimen of Durvalumab as Monotherapy or in Combination With Pomalidomide With or Without Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616640	Population
3043	JPRN-UMIN000019917	Gifu University Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Efficacy and safety of dose-escalating lenalidomide and dexamethasone (Rd) for unfit patients with relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019917	Population
3044	NCT02612779	Bristol-Myers Squibb. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone and Elotuzumab in Combination With Nivolumab in Patients With Multiple Myeloma Relapsed or Refractory to Prior Treatment With Lenalidomide..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02612779	Population
3045	NCT02608515	Genesis Pharma S.A.. 2020. WHO ICTRP: <i>A Retrospective Chart Review Study of the Outcomes of 2nd Line Therapy With LEn/Dex in Greek Patients With R/R Multiple Myeloma and the Treatment PatterNs Following Progressive Disease.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608515	Population
3046	NCT02626481 / 2015-002221-19	University Hospital, Lille. 2021. WHO ICTRP: <i>Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626481	Population
3047	NCT02605356 / 2015-000427-82	Bayer. 2016. WHO ICTRP: <i>Phase 1b/2 Study Testing Radium-223 Dichloride/Bortezomib/Dexamethasone Combination in Relapsed Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605356	
3048	NCT02597062	Canadian Cancer Trials Group. 2022. WHO ICTRP: <i>High-Dose Weekly Carfilzomib Plus Cyclophosphamide and Dexamethasone in the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597062	Population
3049	NCT02593123	Virginia Commonwealth University. 2022. WHO ICTRP: <i>Allogeneic Stem Cell Transplantation in Relapsed Hematological Malignancy: Early GVHD Prophylaxis.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02593123	Population
3050	NCT02579824	M.D. Anderson Cancer Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Ascending Dose and Exploratory Expansion Study of DS-3032b, an Oral MDM2 Inhibitor, in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02579824	Intervention
3051	NCT02578121	University of Arkansas. 2017. WHO ICTRP: <i>UARK 2015-03 A Phase II Trial of a Novel Proteasome/IMiD Combination.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578121	Studienstatus
3052	NCT02576977 / 2015-002509-13	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (rrMM) (MK-3475-183/KEYNOTE-183).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576977	Population
3053	NCT02576496	Mundipharma Research Limited. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Tinostamustine, First-in-Class Alkylating HDACi Fusion Molecule, in Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576496	Intervention
3054	NCT02572492 / 2013-003789-15	Henrik Gregersen. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Carfilzomib in Multiple Myeloma Relapsed After High-dose Melphalan With Autologous Stem Cell Support.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572492	Population
3055	NCT02569320	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2021. WHO ICTRP: <i>HDAC Inhibitor AR-42 and Pomalidomide in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02569320	Studienstatus
3056	NCT02568943	Novartis Pharmaceuticals. 2020. WHO ICTRP: <i>An Expanded Treatment Protocol of Panobinostat in Combination Therapy for Relapsed, and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568943	Studienstatus

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

		943	
3057	NCT02561962	Amgen. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561962	Intervention
3058	NCT02555839	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (rrMM) With Pomalidomide in Clinical Practice.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555839	Population
3059	NCT02547662	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547662	Population
3060	NCT02546167	University of Pennsylvania. 2020. WHO ICTRP: <i>CART-BCMA Cells for Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546167	Intervention
3061	ACTRN12615000934549 ALLG MM17	Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2021. WHO ICTRP: <i>A multicentre single arm study of carfilzomib-thalidomide-dexamethasone (CarTD) for newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma (MM) patients refractory to initial bortezomib-based induction therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000934549	Population
3062	NCT02541643	Sundar Jagannath. 2015. WHO ICTRP: <i>Expanded Access Single Named Patient Program With Elotuzumab (BMS-901608) for the Treatment of Patient R-A With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02541643	Intervention
3063	2014-004511-36	University of Leeds. 2022. WHO ICTRP: <i>Cyclophosphamide and dexamethasone in combination with Ixazomib, in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients who have relapsed after treatment with thalidomide, lenalidomide and bortezomib..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58227268	Studienstatus
3064	ACTRN12615000818538 ALLG MM18	Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2020. WHO ICTRP: <i>Single arm, multicentre study of Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone (CaTD) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM)..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000818538	Studienstatus
3065	NCT02626481 / 2015-002221-19	CHRU of Lille. 2020. WHO ICTRP: <i>Daratumumab in treatment of resistant or refractory Multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002221-19-FR	Population

3066	NCT02849444	Celgene. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study to Assess Renal Function Response to Treatment in Patients With Relapsed Multiple Myeloma and Creatinine Clearance.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849444	Population
3067	NCT02519452 / 2015-001210-94	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519452	Population
3068	2014-004511-36	University Of Leeds. 2015. WHO ICTRP: <i>Cyclophosphamide and Dexamethasone in combination with Ixazomib (ICD), in relapsed or refractory multiple myeloma patients..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004511-36-GB	Studienstatus
3069	NCT02158702	NPO Epidemiological and Clinical Research Information Network (ECRIN). 2022. WHO ICTRP: <i>Prospective Follow-up of Relapse Myeloma Patients after Previous Exposure to Bortezomib and Lenalidomide Treated on Pomalidomide and Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018405	Studienstatus
3070	2014-005137-32	ENCELADUS Pharmaceuticals BV. 2019. WHO ICTRP: <i>A Phase I-IIa, Open label, Multi-Center, Dose Escalating Study to Evaluate the Safety of Intravenous Pegylated Liposomal Dexamethasone Sodium Phosphate (Oncocort) as Monotherapy in Patients with Previously Treated Progressive Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005137-32-DE	Studienstatus
3071	NCT02514668	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Isatuximab in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514668	Intervention
3072	NCT02514382	University of Southern California. 2022. WHO ICTRP: <i>Wild-Type Reovirus, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514382	Studienstatus
3073	NCT02509052	City of Hope Medical Center. 2021. WHO ICTRP: <i>Leflunomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02509052	Intervention
3074	NCT02412878 / 2014-005325-12	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.. 2021. WHO ICTRP: <i>Phase 3 Study in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Comparing Once-</i>	Population

		<i>weekly versus Twice-weekly Carfilzomib Dosing (A.R.R.O.W) (ONO-7057-06).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152966	
3075	NCT02506959	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Panobinostat, Gemcitabine Hydrochloride, Busulfan, and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506959	Population
3076	NCT02504359	OHSU Knight Cancer Institute. 2020. WHO ICTRP: <i>Combination Chemotherapy and Donor Stem Cell Transplant Followed by Ixazomib Citrate Maintenance Therapy in Treating Patients With Relapsed High-Risk Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02504359	Population
3077	NCT02497378	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02497378	Population
3078	NCT02499081	University of Arkansas. 2020. WHO ICTRP: <i>UARK 2014-14: Phase II Prospective Evaluation of Bone Remodeling During Ixazomib Treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499081	Population
3079	2013-001432-22	INSTITUT CURIE. 2015. WHO ICTRP: <i>Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001432-22-FR	Population
3080	NCT02477891 / 2015-002993-19	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: <i>Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477891	Population
3081	NCT02477215	Parameswaran Hari. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Bendamustine and IXAZOMIB (MLN9708) Plus Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477215	Population
3082	ChiCTR-OPC-15007024	Zhabei district central hospital, Shanghai, China. 2017. WHO ICTRP: <i>Prospective clinical study of continuous low-dose cyclophosphamide and prednisone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with severe heart failure.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-15007024	Population
3083	NCT02412878 / 2014-005325-12	Onyx Therapeutics, Inc.; an Amgen Inc. subsidiary. 2019. WHO ICTRP: <i>A study comparing carfilzomib (study drug) given in combination with dexamethasone once a week to</i>	Population

		<i>twice-weekly carfilzomib in combination with dexamethasone, at the same dose, in patients with cancer of plasma cells which has re-occurred after previous successful treatment or did not show any improvement under previous treatment..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005325-12-BE	
3084	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). 2022. WHO ICTRP: <i>Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060	Population
3085	NCT02468687	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. 2022. WHO ICTRP: <i>NMP in Relapsed / Refractory Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02468687	Intervention
3086	NCT02461888	University of Leeds. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase II Randomised Trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in Combination With Ixazomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461888	Studienstatus
3087	NCT02412878 / 2014-005325-12	Onyx Therapeutics, Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>A study comparing carfilzomib (study drug) given in combination with dexamethasone once a week to twice-weekly carfilzomib in combination with dexamethasone, at the same dose, in patients with cancer of plasma cells which has re-occurred after previous successful treatment or did not show any improvement under previous treatment..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005325-12-HU	Population
3088	NCT02462525 / 2014-002609-39	AbbVie. 2020. WHO ICTRP: <i>Dose-Escalation Study of ABBV-838, an Antibody Drug Conjugate, in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02462525	Studienstatus
3089	NCT02514239 / 2014-004896-22	Boehringer Ingelheim. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase I Dose Escalation of i.v. BI 836909 Monotherapy in Last Line Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514239	Intervention
3090	NCT02477878	Bellicum Pharmaceuticals. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Gene Modified Donor T Cell Infusion in Patients With Recurrent Disease After Allogeneic Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477878	Intervention
3091	NCT01997840	Acetylon Pharmaceuticals, Inc. 2018. WHO ICTRP: <i>A PHASE 1B/2 MULTI-CENTER STUDY TO FIND A WELL TOLERATED AND SAFE AND EFFECTIVE DOSE OF ACY-1215 (RICOLINOSTAT) IN COMBINATION WITH POMALIDOMIDE AND LOW-</i>	Population

		<i>DOSE DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AFTER PROGRESSIVE OR RETURNING DISEASE.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002338-29-IT	
3092	CTRI/2015/05/005758 14-VIN-648 Version 02 amendment 1 dated 20 Mar 2015	Dr Reddys Laboratories Limited. 2021. WHO ICTRP: <i>Bioequivalence study of Bortezomib for Injection 3.5 mg/vial in previously.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/05/005758	Studienstatus
3093	NCT02542657	Joseph Tuscano. 2022. WHO ICTRP: <i>Ixazomib With Pomalidomide, Clarithromycin and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542657	Studienstatus
3094	NCT02439476	Association for Training, Education, and Research in Hematology, Immunology, and Transplantation. 2021. WHO ICTRP: <i>Non-interventional Study on Salvage Auto in Relapsed Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439476	Population
3095	NCT02431208	Hoffmann-La Roche. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431208	Studienstatus
3096	NCT02045017 / 2013-001903-36	Celgene Corporation. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Multicenter, Open-label Study to Determine the Efficacy and Safety of Pomalidomide (CC-4047) in Combination With Low Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Moderate or Severe Renal Impairment Including Subjects Undergoing Hemodialysis.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006508	Population
3097	NCT02426723	JW Pharmaceutical. 2020. WHO ICTRP: <i>Clinical Study of CWP232291 in Relapsed or Refractory Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02426723	Studienstatus
3098	2014-002477-10	University of Birmingham (UK). 2022. WHO ICTRP: <i>BUBBLE: Buparlisib with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22287432	Studienstatus
3099	NCT02412878 / 2014-005325-12	Amgen. 2020. WHO ICTRP: <i>Once-weekly Versus Twice-weekly Carfilzomib in Combination With Dexamethasone in Adults With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412878	Population

3100	NCT00005799	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Low-Dose TBI and Fludarabine Followed by Unrelated Donor Stem Cell Transplantation for Patients With Hematologic Malignancies and Renal Cell Carcinoma - A Multi-center Trial.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006486	Population
3101	NCT02401295	University of Iowa. 2017. WHO ICTRP: <i>ATRA, Celecoxib, and Itraconazole as Maintenance.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401295	Intervention
3102	NCT00027820	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Low-Dose TBI and Fludarabine Followed by Nonmyeloablative Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Using Enhanced Postgrafting Immunosuppression for Patients With Hematologic Malignancies and Renal Cell Carcinoma - A Multi-center Trial.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006513	Population
3103	NCT02389543	Karyopharm Therapeutics, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of Selinexor (KPT- 330), Lenalidomide, & Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389543	Studienstatus
3104	NCT02402725	Boston Medical Center. 2017. WHO ICTRP: <i>A Open-label Study of Ultra-High Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402725	Studienstatus
3105	NCT02400242	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of ACY-241 Alone and in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400242	Studienstatus
3106	NCT02384083	PETHEMA Foundation. 2022. WHO ICTRP: <i>Filanesib (ARRY-520) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma (MM) Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384083	Population
3107	NCT02410694	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie. 2020. WHO ICTRP: <i>Ixazomib in Combination With Thalidomide - Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02410694	Population
3108	NCT02368301	Bristol-Myers Squibb. 2022. WHO ICTRP: <i>Expanded Access Treatment Protocol CA204-143.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02368301	Population
3109	NCT02387879	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>A Non-</i>	Population

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

		<i>interventional, Observational Post Authorization Study of Patients With Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide TR.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387879	
3110	NCT02372240	Vivolux AB. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of VLX1570 and Dexamethasone in Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02372240	Studienstatus
3111	NCT01568866 / 2012-000128-16	Onyx Pharmaceuticals. 2022. WHO ICTRP: <i>A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006270	Population
3112	NCT02353572	University of Colorado, Denver. 2017. WHO ICTRP: <i>Melphalan and Bortezomib Prior to Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02353572	Population
3113	NCT02353468	University of Colorado, Denver. 2017. WHO ICTRP: <i>Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02353468	Population
3114	NCT02348528	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>Open-label Extended Access Program on Lenalidomide Plus Dexamethasone in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Participated in CC-5013-MM021 for at Least 1 Year.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348528	Population
3115	NCT01460420	European Myeloma Network. 2022. WHO ICTRP: <i>European Myeloma Network Sequential Phase I / Phase II Trial on RIC Allogeneic Transplantation: an Optimized Program for High Risk Relapsed Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007484	Population
3116	NCT02136134 / 2014-000255-85	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007485	Population
3117	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042	Population
3118	NCT02336386	Beijing Chao Yang Hospital. 2015. WHO ICTRP: <i>CDD Plus Bortezomib or CDDin Relapsed or Refractory</i>	Population

		<i>Multiple Myeloma With Extramedullary Plasmacytoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336386	
3119	NCT01832727 / 2013-001169-18	Onyx Therapeutics, Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>Oral Oprozomib in combination with oral dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001169-18-FR	Population
3120	2014-002749-23	AGMT gGmbH. 2019. WHO ICTRP: <i>Ixazomib in combination to thalidomide - dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002749-23-AT	Population
3121	NCT02056756 / 2012-003938-17	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2022. WHO ICTRP: <i>CARFILZOMIB IN COMBINATION WITH BENDAMUSTINE AND DEXAMETHASONE IN REFRACTORY OR RELAPSED MULTIPLE MYELOMA - A MULTICENTER PHASE IB/II TRIAL OF THE EUROPEAN MYELOMA NETWORK TRIALIST GROUP (EMNTG).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006318	Population
3122	NCT02332850	Thomas Martin, MD. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase Ib Study of SAR650984 in Combination With Carfilzomib for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332850	Studienstatus
3123	NCT02315157	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2016. WHO ICTRP: <i>Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315157	Population
3124	2014-002407-25	Bayer. 2022. WHO ICTRP: <i>Radium-223 Dichloride Long-term Follow-up Program.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312960	Population
3125	2014-002740-41	Fundación Pethema. 2020. WHO ICTRP: <i>Clinical trial to evaluate a new combination of drugs (Filanesib + pomalidomide + dexamethasone) for the treatment of relapsed or refractory (drug-resistant) multiple myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002740-41-ES	Population
3126	ChiCTR-IPR-15006024	CCMU Beijing Chaoyang Hospital. 2017. WHO ICTRP: <i>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Phase III Study of CPT or Placebo in Combination with Thalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006024	Studienstatus
3127	NCT02294357	Oncotherapeutics. 2020. WHO ICTRP: <i>Weekly 70 mg/m2 Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Refractory to 27 mg/m2 Carfilzomib.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294357	
3128	NCT02283775	Sanofi. 2021. WHO ICTRP: <i>SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283775	Intervention
3129	NTR4869	Erasmus University Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase II study of Selinexor (KPT-330) combined with bortezomib and dexamethasone (SVd) for induction and.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR4869	Population
3130	2014-002407-25	Bayer AG. 2018. WHO ICTRP: <i>A clinical trial to assess the long term safety of radium-223 dichloride.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002407-25-DE	Population
3131	NCT02290431	Novartis Pharmaceuticals. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Panobinostat in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Japanese Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02290431	Population
3132	2014-003239-21	Novartis Pharma Services AG. 2017. WHO ICTRP: <i>An expanded treatment protocol of panobinostat in combination therapy for relapsed and relapsed and refractory (RR) cancer of plasma cells..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003239-21-AT	Population
3133	NCT02278315	Collectar Biosciences, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>Dose Escalation Study of I-131-CLR1404 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278315	Studienstatus
3134	NCT02289222	Ashraf Badros. 2020. WHO ICTRP: <i>1454GCC: Anti-PD-1 (MK-3475) and IMiD (Pomalidomide) Combination Immunotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02289222	Population
3135	2014-002444-40	Erasmus MC. 2016. WHO ICTRP: <i>A Phase II study of Selinexor (KPT-330) combined with bortezomib and dexamethasone (SVd) for induction and consolidation for patients with progressive or refractory Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002444-40-NL	Population
3136	JPRN-JapicCTI-142677	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase I study of ONO-7057 (ONO-7057-05).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142677	Population
3137	NCT02254551	SCRI Development Innovations, LLC. 2017. WHO ICTRP: <i>Safety/Efficacy Study of LDE225 (Sonidegib) Plus Bortezomib in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254551	
3138	NCT02248402	Chonnam National University Hospital. 2015. WHO ICTRP: <i>Autologous Dendritic Cell Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02248402	Population
3139	NCT02240719	University of California, Davis. 2020. WHO ICTRP: <i>Everolimus and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02240719	Population
3140	NCT02244125	Institut Curie. 2022. WHO ICTRP: <i>A Multicenter Open Label Phase II Study of Pomalidomide and Cyclophosphamide and Dexamethasone in Relapse/Refractory Multiple Myeloma Patients Who Were First Treated Within the IFM/DFCI 2009 Trial.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02244125	Population
3141	2014-001052-39	Array BioPharma Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>This study is designed to assess the efficacy and safety of filanesib + carfilzomib versus single-agent carfilzomib in patients with multiple myeloma who have received at least 2 prior lines of therapy..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001052-39-SE	Studienstatus
3142	NCT02235740	Novartis. 2016. WHO ICTRP: <i>A Study Conducted in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM); to Determine Dose of Afiresertib in Combination With Carfilzomib (Part 1) and to Investigate the Safety, Pharmacokinetic and Clinical Activity of the Combination Compared With Carfilzomib Alone (Part 2).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02235740	Population
3143	NCT02223598	Cleave Biosciences, Inc. 2020. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study Evaluating CB-5083 in Subjects With Lymphoid Hematological Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02223598	Population
3144	NCT02215967	National Cancer Institute (NCI). 2020. WHO ICTRP: <i>Study of T Cells Targeting B-Cell Maturation Antigen for Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215967	Population
3145	NCT02206425	Oncotherapeutics. 2020. WHO ICTRP: <i>Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02206425	Population
3146	NCT02204553	Novartis Pharmaceuticals. 2016. WHO ICTRP: <i>Expanded Treatment Prot of Panobinostat in Combo w/ Bortez and Dex in Pts w/ Relapsed and/or Refractory Multiple</i>	Studienstatus

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

		<i>Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204553	
3147	NCT02199665	University of Chicago. 2022. WHO ICTRP: <i>Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199665	Population
3148	NCT02186834	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2022. WHO ICTRP: <i>Selinexor (KPT-330) and Liposomal Doxorubicin For Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186834	Population
3149	NCT02188368	Oncotherapeutics. 2020. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide for Lenalidomide for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02188368	Population
3150	NCT02185820	European Myeloma Network. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185820	Population
3151	NCT02184533	Susan Knox. 2020. WHO ICTRP: <i>Sodium Selenite and Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02184533	Population
3152	NCT02182141	Boehringer Ingelheim. 2015. WHO ICTRP: <i>An Dose Escalation Study of BIBF 1120 Administered in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182141	Population
3153	NCT02192775	University of Arkansas. 2020. WHO ICTRP: <i>UARK 2014-21 A Phase II Trial of Oncolytic Virotherapy by Systemic Administration of Edmonston Strain of Measles Virus.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192775	Population
3154	NCT02176213	Ajai Chari. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Pomalidomide, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02176213	Population
3155	JPRN-JapicCTI-142589	Novartis Pharma K.K.. 2019. WHO ICTRP: <i>A multi-center, open-label, dose escalation, Phase 1 study of oral LGH447 in Japanese patients with relapsed and/or refractory hematologic malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142589	Population
3156	NCT02164955	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>A Post Authorisation</i>	Population

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

		<i>Registry of IMNOVID (Pomalidomide) for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164955	
3157	NCT02159365	Bristol-Myers Squibb. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Safety of Elotuzumab Administered Over Approximately 60 Minutes in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159365	Population
3158	NCT02158702	National University Hospital, Singapore. 2020. WHO ICTRP: <i>Efficacy and Toxicity Study of Pomalidomide and Dexamethasone in Patients Who Have Relapsed After Exposure to Lenalidomide and Bortezomib.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158702	Studienstatus
3159	NCT02160951	Novartis Pharmaceuticals. 2017. WHO ICTRP: <i>Dose Escalation Study of LGH447 in Japanese Patients With Relapsed and/or Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02160951	Population
3160	NCT02189343	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase 1b Study Evaluating ACY-1215 (Ricolinostat) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189343	Studienstatus
3161	NCT02177682	Novartis Pharmaceuticals. 2021. WHO ICTRP: <i>Study of Afuresertib Monotherapy in Japanese Relapsed Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02177682	Population
3162	NCT02157636	Constellation Pharmaceuticals. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 1 Study Evaluating CPI-0610 in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157636	Population
3163	NCT01602224	Eli Lilly Korea. 2019. WHO ICTRP: <i>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2/3 Study of Tabalumab in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001110	Population
3164	NCT02136134 / 2014-000255-85	Janssen-Cilag International N.V.. 2021. WHO ICTRP: <i>Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000255-85-DE	Population
3165	NCT02140840	University of Arkansas. 2016. WHO ICTRP: <i>UARK 2014-08 A Phase II Open-Label, Multiple-Dose, Single Agent</i>	Population

		<i>Study to Evaluate the Overall Response Rate of Orally Administered Trametinib.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02140840	
3166	NCT00478777 / 2006-004532-73	Celgene Corporation. 2022. WHO ICTRP: <i>A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Expanded Access Program for Lenalidomide Plus Dexamethasone in Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003823	Population
3167	NCT02144038 / 2013-004959-21	Novartis Pharmaceuticals. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of the Safety and Effectiveness of LGH447 and BYL719 in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02144038	Population
3168	NCT02136134 / 2014-000255-85	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136134	Population
3169	NCT02119468	City of Hope Medical Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Ixazomib Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02119468	Population
3170	NCT02116569	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2016. WHO ICTRP: <i>A Study of Daratumumab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02116569	Population
3171	2014-000758-12	INSTITUT PAOLI CALMETTES. 2020. WHO ICTRP: <i>Determine the efficacy and tolerability of appropriate doses of busulfan to administer in patients with high risk of hematological disease..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000758-12-FR	Population
3172	NCT02115035	University of Arkansas. 2015. WHO ICTRP: <i>A Single Agent Study to Evaluate the Overall Response Rate, Safety and Tolerability of Orally Administered Vemurafenib.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115035	Population
3173	NCT02109224	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02109224	Population
3174	NCT02110563	Dicerna Pharmaceuticals, Inc. 2018. WHO ICTRP: <i>Phase I, Multicenter, Dose Escalation Study of DCR-MYC in Patients With Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02110563	Population

		563	
3175	NCT02101944	National Cancer Institute (NCI). 2022. WHO ICTRP: <i>Wild-Type Reovirus in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101944	Population
3176	NCT02103335	Celgene. 2017. WHO ICTRP: <i>Combination Study of Pomalidomide, Marizomib, and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02103335	Population
3177	NCT02920697 / 2013-003779-36	Institut de Recherches Internationales Servier (France). 2019. WHO ICTRP: <i>Phase I dose-escalation study of oral administration of S55746 in patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN04804337	Population
3178	NCT02100657	PharmaMar. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Plitidepsin (Aplidin(r)) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02100657	Population
3179	ACTRN12614000301662 Nil	Australasian Leukemia and Lymphoma Group. 2021. WHO ICTRP: <i>Phase II study assessing the effect of carfilzomib treatment on early free light chain kinetics in myeloma patients with renal impairment</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000301662	Studienstatus
3180	NCT02095834	M.D. Anderson Cancer Center. 2021. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib, Bendamustine Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095834	Population
3181	JPRN-UMIN000013467	Yokohama Municipal Citizen's Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase 2 study to evaluate the efficacy and the safety of clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone (Personalized BiRd) for patients with relapsed or refractory multiple myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013467	Population
3182	NCT02092922 / 2014-001051-23	Pfizer. 2020. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Trial of Filanesib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (AfFIRM)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02092922	Population
3183	NCT02086552	Mayo Clinic. 2021. WHO ICTRP: <i>Sonidegib and Lenalidomide After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02086552	Population

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

3184	NCT02406222	University of Leeds (UK). 2016. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide Specific Targeting in Relapsed and Refractory Myeloma (MUK Seven)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24593488	Population
3185	NCT02079519	Hoffmann-La Roche. 2017. WHO ICTRP: <i>A Study of Avastin (Bevacizumab) in Patients With Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079519	Population
3186	NCT02077959	Yvonne Efebera. 2020. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide and Pidilizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077959	Population
3187	NCT02075021	NYU Langone Health. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase I/II Trial of the Combination of Lenalidomide (Revlimid) and Nab-paclitaxel (Abraxane) in the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075021	Population
3188	NCT02075996	iOMEDICO AG. 2022. WHO ICTRP: <i>Non-interventional Study With Pomalidomide (Imnovid(r))</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075996	Population
3189	NCT02076009 / 2013-005525-23	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076009	Population
3190	NCT02099539	Altor BioScience. 2020. WHO ICTRP: <i>QUILT-3.005: A Study of ALT-803 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099539	Population
3191	JPRN-UMIN000013169	Nagoya City University Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase I/II study of bortezomib plus Lenalidomide and dexamethasone (Once weekly VRd-21) for relapsed and/or refractory multiple myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013169	Population
3192	NCT02071888	Calithera Biosciences, Inc. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Hematological Tumors</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071888	Population
3193	NCT02064387 / 2013-004549-18	GlaxoSmithKline. 2020. WHO ICTRP: <i>Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of GSK2857916</i> .	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064387	
3194	JPRN-UMIN000013067	Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase I/II trial of subcutaneous bortezomib plus lenalidomide combined with dexamethasone combination therapy for relapsed or refractory multiple myeloma patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013067	Population
3195	2014-000130-37	FONDAZIONE NEOPLASIE SANGUE ONLUS (FO.NE.SA. Onlus). 2018. WHO ICTRP: <i>Clinical trial to evaluate the efficacy and the safety of a combination of bendamustine-melphalan as preparative regimen to autologous transplantation of hematopoietic cells for multiple myeloma who did not responded after previous high-dose therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000130-37-IT	Population
3196	NCT02206503	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2020. WHO ICTRP: <i>Cyclophosphamide With Biochemical Progression During Lenalidomide-Dexamethasone Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02206503	Studienstatus
3197	NCT02057640	Jason Valent. 2020. WHO ICTRP: <i>MLN9708 (Ixazomib) in Combination With Panobinostat and Dexamethasone in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057640	Population
3198	NCT02056756 / 2012-003938-17	European Myeloma Network. 2022. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib In Combination With Bendamustine And Dexamethasone In Refractory Or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02056756	Population
3199	NCT02046915 / 2013-003678-29	University Hospital Tuebingen. 2017. WHO ICTRP: <i>Phase II Multicenter, Open-label, Single Arm Clinical Study of Pomalidomide and dexamethasonE and Cyclophosphamide.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02046915	Population
3200	NCT02043847	University of Illinois at Chicago. 2021. WHO ICTRP: <i>Total Marrow Irradiation With High Dose Melphalan Prior to Autologous Transplant for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (BMT-03).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043847	Population
3201	NCT02082977 / 2013-001585-42	GlaxoSmithKline. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK2816126 in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma, Transformed Follicular Lymphoma, Other Non-Hodgkin's Lymphomas, Solid Tumors and Multiple</i>	Population

		<i>Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02082977	
3202	NCT02037256	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2017. WHO ICTRP: <i>Bortezomib and Filgrastim in Promoting Stem Cell Mobilization in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02037256	Population
3203	ChiCTR-ONC-13004096	Shanghai Changzheng Hospital. 2017. WHO ICTRP: <i>An open-label, multicenter, therapeutic effect and safety study of lenalidomide plus indexamethasone in refractory/relapsed MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-13004096	Population
3204	CTRI/2013/12/004235 BTZ_1I_3329_11 (a), Ver 00, 05/08/2013 Amd 01, 05/08/2013	Sun Pharmaceutical Industries Ltd. 2021. WHO ICTRP: <i>To monitor the safety and to assess bioequivalence of Bortezomib for injection, 3.5 mg/vial (1.3 mg/m² dose) of Sun Pharmaceutical Industries Limited and Velcade (Bortezomib) for injection 3.5 mg/vial (1.3 mg/m² dose) of Millennium Pharmaceuticals, in multiple myeloma patients, under fed conditions..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/12/004235	Endpunkte
3205	NCT02020941	Attaya Suvannasankha. 2017. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib in Treating Patients With Multiple Myeloma in First Relapse or Refractory to First-Line Therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020941	Population
3206	NCT02030483	Weill Medical College of Cornell University. 2020. WHO ICTRP: <i>Palbociclib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030483	Population
3207	NCT02572492 / 2013-003789-15	Nordic Myeloma Study Group. 2019. WHO ICTRP: <i>Phase II study of carfilzomib- cyclophosphamide-dexamethasone and high-dose melphalan followed by randomization between observation or maintenance with carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma after high-dose melphalan with autologous stem cell support.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003789-15-DK	Population
3208	NCT02045017 / 2013-001903-36	Celgene. 2021. WHO ICTRP: <i>Efficacy and Safety of Pomalidomide and Dexamethasone in RRMM Patients With Renal Insufficiency.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02045017	Population
3209	NCT02011113	Celgene Corporation. 2017. WHO ICTRP: <i>Japanese Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02011113	
3210	CTRI/2013/12/004202 077-13; Version 1.0 Dated 06/03/2013	Dr Reddys Laboratories Limited. 2021. WHO ICTRP: <i>Bioequivalence study of Bortezomib 3.5 mg powder for solution for Injection and VELCADE 3.5 mg powder for solution for injection in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma patients under fasting conditions.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/12/004202	Endpunkte
3211	NCT02046070 / 2013-003113-17	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2018. WHO ICTRP: <i>Study to determine whether adding MLN9708 to the combination of cyclophosphamide and dexamethasone improves the response to therapy in patients who have been newly diagnosed with multiple myeloma and have not received previous anti-myeloma treatment, and in patients with multiple myeloma whose disease is no longer responding or has not responded to previous treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003113-17-SE	Population
3212	NCT02004275	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2022. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004275	Population
3213	NCT01999335	Amgen. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of Oprozomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Subjects With Primary Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999335	Population
3214	NCT01997840	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>ACY-1215 (Ricolinostat) in Combination With Pomalidomide and Low-dose Dex in Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01997840	Population
3215	NCT01989598	National Cancer Institute (NCI). 2020. WHO ICTRP: <i>Trametinib and Akt Inhibitor GSK2141795 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01989598	Population
3216	NCT01568866 / 2012-000128-16	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Velcade and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients (ENDEAVOR) (ONO-7057-03).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132337	Population
3217	NCT01985477	M.D. Anderson Cancer Center. 2016. WHO ICTRP: <i>Revlimid / All-Trans Retinoic Acid (ATRA) / Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01985477	Population

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

		477	
3218	NCT01979276	Weill Medical College of Cornell University. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Pomalidomide, Dexamethasone, and Romidepsin for Rel/Ref Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979276	Population
3219	NCT01965353	Dana-Farber Cancer Institute. 2021. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study Of Panobinostat/Lenalidomide/Bortezomib/Dex for Relapsed And Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01965353	Population
3220	NCT01954784	Case Comprehensive Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide After Donor Stem Cell Transplant and Bortezomib in Treating Patients With High Risk Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01954784	Population
3221	NCT01962792	Pharmacyclics LLC.. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis(tm)) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01962792	Population
3222	NCT01955434	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>SMAC Mimetic LCL161 Alone or With Cyclophosphamide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955434	Population
3223	2013-003628-35	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma. 2015. WHO ICTRP: <i>T CELL DEPLETED HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT POST REDUCED INTENSITY CONDITIONING AND EARLY USE OF CYCLOPHOPHAMIDE.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003628-35-IT	Population
3224	NCT01946477	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946477	Population
3225	NCT01946152	M.D. Anderson Cancer Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide, Dexamethasone, and Filgrastim-sndz in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946152	Population
3226	NCT01943851 /	GlaxoSmithKline. 2020. WHO ICTRP: <i>A Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics (PK),</i>	Population

	2013-000445-39	<i>Pharmacodynamics (PD) and Clinical Activity of GSK525762 in Subjects With Relapsed, Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943851	
3227	NCT01947140	Jennifer Amengual. 2020. WHO ICTRP: <i>Pralatrexate + Romidepsin in Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947140	Population
3228	NCT01949532	Amgen. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of the Pharmacokinetics and Safety of Carfilzomib in Patients With Multiple Myeloma and Renal Disease.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949532	Population
3229	NCT01936090	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>Bortezomib, Melphalan, and Total-Body Irradiation Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936090	Population
3230	NCT02045017 / 2013-001903-36	Celgene Corporation. 2020. WHO ICTRP: <i>Study at several sites to evaluate pomalidomide taken with dexamethasone (low dose) in patients with Multiple Myeloma (MM) and impaired kidney function who did not respond to the previous treatment or whose disease has returned after the previous treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001903-36-GB	Population
3231	JPRN-UMIN000011568	Saitama Medical Center,Saitama Medical University. 2022. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide/dexamethasone Salvage Therapy with stepwise Evaluation for Practical Dose Finding Study.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011568	Population
3232	NCT01943851 / 2013-000445-39	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. 2020. WHO ICTRP: <i>Clinical study using the drug GSK525762 in subjects with hematologic malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000445-39-GB	Population
3233	NCT01985126 / 2013-000752-18	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: <i>An Efficacy and Safety Study of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor [PI] and Immunomodulatory Drug [IMiD]) or Are Double Refractory to a PI and an IMiD.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01985126	Population
3234	NCT01903811	Southwest Oncology Group. 2020. WHO ICTRP: <i>S1304, Carfilzomib and Dexamethasone for Treating Patients With Relapsed or Refractory Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903811	Population

3235	NCT01899326	Albert Einstein College of Medicine. 2020. WHO ICTRP: <i>Desipramine Hydrochloride and Filgrastim For Stem Cell Mobilization in Patients With Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01899326	Population
3236	NCT02045017 / 2013-001903-36	Celgene Corporation. 2014. WHO ICTRP: <i>Study at several sites to evaluate pomalidomide taken with dexamethasone (low dose) in patients with Multiple Myeloma (MM) and impaired kidney function who did not respond to the previous treatment or whose disease has returned after the previous treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001903-36-IT	Population
3237	NCT01897714	Oncocept AB. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897714	Population
3238	NCT01892293	Adaptimmune. 2020. WHO ICTRP: <i>CT Antigen TCR-Engineered T Cells for Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01892293	Intervention
3239	NCT01889420	New Mexico Cancer Care Alliance. 2017. WHO ICTRP: <i>Phase I Trial of Everolimus, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889420	Population
3240	NCT01886976	Chinese PLA General Hospital. 2016. WHO ICTRP: <i>Treatment of Chemotherapy Refractory Multiple Myeloma by CART-138.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886976	Population
3241	NCT01866293	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Cabozantinib (XL184) in Patients With Relapsed or Refractory Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866293	Intervention
3242	NCT01859234	University Medical Centre Groningen. 2015. WHO ICTRP: <i>89Zr-bevacizumab PET Scan in Patients With Relapsing Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859234	Population
3243	NCT01842308	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01842308	Population
3244	NCT01849848	SymBio Pharmaceuticals. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of SyB L-0501 to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i>	Population

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

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849848	
3245	NCT01832727 / 2013-001169-18	Amgen. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of Oprozomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832727	Population
3246	NCT01913730	European Myeloma Network. 2022. WHO ICTRP: <i>Maintenance Therapy With Subcutaneous Bortezomib.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913730	Population
3247	NCT01830816	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2020. WHO ICTRP: <i>Pharmacokinetics Study of Oral Ixazomib (MLN9708) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Advanced Solid Tumors Participants With Normal Renal Function or Severe Renal Impairment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830816	Population
3248	JPRN-UMIN000010346	The Jikei University School of Medicine. 2022. WHO ICTRP: <i>A phase 2 study of cyclophosphamide, lenalidomide and dexamethasone (CRD) for patients with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010346	Population
3249	2013-000432-10	DUTCH BELGIAN COOPERATIVE GROUP FOR HEMATOLOGY ONCOLOGY - HOVON. 2013. WHO ICTRP: <i>PROLONGED THERAPY WITH SUBCUTANEOUS BORTEZOMIB TWICE MONTHLY ASSOCIATED WITH DEXAMETHASONE AFTER SALVAGE WITH BORTEZOMIB-BASED THERAPY..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000432-10-IT	Population
3250	NCT01812720	Mayo Clinic. 2017. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Who Previously Underwent a Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01812720	Population
3251	NCT01929720	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Cognitive-Behavioral Intervention for Worry, Uncertainty, and Insomnia for Cancer Survivors.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929720	Population
3252	ACTRN12613000283774 NONE	The Alfred Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>Oral Azacitidine, Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000283774	Population
3253	JPRN-UMIN000010178	Kurume University Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Investigation of the maximum optimal dosage and efficacy of lenalidomide for the treatment of relapsed and</i>	Population

		<i>refractory multiple myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010178	
3254	NCT02145715	Prof Jamie Cavenagh. 2015. WHO ICTRP: <i>Velcade, Thalidomide, Dexamethasone and Panobinostat Treatment and Panobinostat Maintenance in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145715	Population
3255	NCT01801436	Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2017. WHO ICTRP: <i>A Post-Approval Pharmacokinetic Study of Bortezomib in Participants With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801436	Population
3256	2012-004315-31	Oncopeptides AB. 2016. WHO ICTRP: <i>A Clinical Trial to study how safe and effective the new drug Melflufen is, when given together with Dexamethasone, in Patients who have a type of blood cancer..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004315-31-SE	Population
3257	NCT01794572 / 2012-001473-91	Institut Cancerologie de l'Ouest. 2021. WHO ICTRP: <i>Phase 1-2 Study of Total Bone Marrow Irradiation With Helicoidal Tomotherapy in 1st Myeloma Relapse.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794572	Population
3258	NCT01794039	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide or Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794039	Population
3259	JPRN-UMIN000009927	Hematology, Respiratory Medicine and Oncology, Faculty of Medicine, Saga University. 2022. WHO ICTRP: <i>Analysis of efficacy and immunomodulatory activity of lenalidomide alone in relapse and refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009927	Population
3260	NCT01760655	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2021. WHO ICTRP: <i>Reduced-Intensity Conditioning Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760655	Population
3261	NCT01758328	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Dose Escalation Trial of WT1-specific Donor-derived T Cells Following T-Cell Depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01758328	Population

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

3262	2012-000842-36	University of Leeds (UK). 2021. WHO ICTRP: <i>MUK six</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN59395590	Population
3263	NCT01755975	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Romidepsin in Combination With Lenalidomide in Adults With Relapsed or Refractory Lymphomas and Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01755975	Population
3264	NCT01794507 / 2011-004626-10	AbbVie. 2021. WHO ICTRP: <i>A Study Evaluating ABT-199 in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794507	Population
3265	2012-001320-36	University of Leeds (UK). 2021. WHO ICTRP: <i>A phase II randomised trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) for first relapse or primary refractory multiple myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17354232	Population
3266	NCT01749969	Sanofi. 2022. WHO ICTRP: <i>SAR650984 (Isatuximab), Lenalidomide, and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01749969	Population
3267	NCT01745588	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Autologous Stem Cell Transplant With Pomalidomide (CC-4047(r)) Maintenance Versus Continuous Clarithromycin/ Pomalidomide / Dexamethasone Salvage Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01745588	Population
3268	JPRN-JapicCTI-122020	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase I study of ONO-7057 (ONO-7057-02)</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-122020	Population
3269	NCT01754402	Cristina Gasparetto. 2020. WHO ICTRP: <i>Bendamustine + Pomalidomide + Dex in R/R Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01754402	Population
3270	JPRN-UMIN000009391	KT-MM. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety and efficacy of lenalidomide cyclophosphamide and dexamethasone (RCd) therapy in Japanese elderly patients with multiple myeloma, a phase I/II study</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009391	Population
3271	NCT01734928	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> .	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01734928	
3272	NCT01742793	Yale University. 2020. WHO ICTRP: <i>An Open Label, International, Multi-centre, Phase I/IIa Study of Lenalidomide (Revlimid) and Romidepsin (Istodax) for Relapsed /Refractory Hodgkin Lymphoma, Mature T-cell Lymphoma and Multiple Myeloma. (RII Study).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01742793	Population
3273	NCT01521533 / 2011-004651-40	Noxxon Pharma AG. 2022. WHO ICTRP: <i>A Multi-center, Open Label, Uncontrolled, Phase IIA Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of NOX A12 in Combination With a Background Therapy of Bortezomib and Dexamethasone (VD) in Previously Treated Patients With Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004475	Population
3274	NCT01727778 / 2012-001893-27	Patrys Ltd.. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety and Preliminary Efficacy Study of the Antibody PAT-SM6 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01727778	Population
3275	2010-018594-37	European Myeloma Network. 2013. WHO ICTRP: <i>Improve the efficacy and outcome after transplant of patients with hematologic malignancies (phase I trial) and multiple myeloma (phase II trial)..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018594-37-SE	Population
3276	NCT01711671	Leap Therapeutics, Inc. 2017. WHO ICTRP: <i>A Study of DKN-01 and Lenalidomide/Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711671	Population
3277	NCT01711528	National Cancer Institute (NCI). 2020. WHO ICTRP: <i>Dinaciclib, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711528	Population
3278	NCT01794520 / 2012-000589-38	AbbVie. 2021. WHO ICTRP: <i>Study Evaluating ABT-199 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794520	Population
3279	NCT01775553	Ajai Chari. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of High Dose Carfilzomib in Multiple Myeloma Patients Who Have Progressed On Standard Dose Carfilzomib.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775553	Population
3280	NCT01695590	Prolexys Pharmaceuticals. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of PRLX 93936 in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01695590	Population

		590	
3281	NCT01689987	OHSU Knight Cancer Institute. 2017. WHO ICTRP: <i>Hydroxychloroquine, Cyclophosphamide, Dexamethasone, and Sirolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01689987	Population
3282	JPRN-UMIN000008918	Nishiwaki municipal hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Low dose of lenalidomide and dexamethasone therapy for elderly multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008918	Population
3283	NCT01680796	University of Florida. 2015. WHO ICTRP: <i>Dovitinib Combined With Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01680796	Population
3284	NCT01676961	NYU Langone Health. 2020. WHO ICTRP: <i>Romiplostim in Increasing Low Platelet Counts in Patients With Multiple Myeloma Receiving Chemotherapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01676961	Population
3285	NCT01695330	Oncotherapeutics. 2017. WHO ICTRP: <i>Subcutaneous (SC) Bortezomib-Regimens for Patients With RR MM Failing Prior IV Bortezomib-Containing Regimens.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01695330	Population
3286	NCT01670994	Altor Bioscience Corporation. 2016. WHO ICTRP: <i>QUILT-3.020: A Study of ALT-801 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01670994	Population
3287	NCT01665794	University of Chicago. 2022. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01665794	Population
3288	NCT01712789 / 2012-001888-78	Celgene Corporation. 2020. WHO ICTRP: <i>Evaluation of pomalidomide with dexamethasone (low dose) in patients with Multiple Myeloma (MM) whose disease did not respond to the previous treatment or, has come back after the previous treatment..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001888-78-ES	Population
3289	NCT01672736	University Health Network, Toronto. 2020. WHO ICTRP: <i>A Trial of ASP7487 (OSI-906) in Combination With Bortezomib for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01672736	Population
3290	JPRN-UMIN000008576	Iwate Myeloma treatment Study Group. 2022. WHO ICTRP: <i>To investigate the efficacy and safety of</i>	Population

		<i>lenalidomide and dexamethasone for elderly or frail patients with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008576	
3291	NCT01686386 / 2010-018336-40	Gruppo Italiano Studio Linfomi. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of Bendamustine, Lenalidomide and Low-dose Dexamethasone, for the Treatment of Patients With Relapsed Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686386	Population
3292	NCT01658319	Case Comprehensive Cancer Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Methoxyamine and Fludarabine Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01658319	Population
3293	NCT01653106	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Randomized Trial of Cryotherapy Duration Prior to High Dose Melphalan in Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01653106	Population
3294	NCT01652014	University of Medicine and Dentistry of New Jersey. 2016. WHO ICTRP: <i>Single or Double Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652014	Population
3295	NCT01647165	National Cancer Institute (NCI). 2020. WHO ICTRP: <i>Phase II Study of Subcutaneous (SC) Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma; Followed by SC Bortezomib Maintenance.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01647165	Studienstatus
3296	NCT01645930	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase I Pharmacokinetic Study of Oral Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Asian Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01645930	Population
3297	2012-002335-28	University medical centre groningen. 2013. WHO ICTRP: <i>Evaluation of protein expression with labeled-bevacizumab scan in patients with relapsing multiple myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002335-28-NL	Population
3298	NCT01632826	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide (POM) in Combination With Low Dose Dexamethasone (LD-Dex) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632826	Population

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

3299	2012-001320-36	University of Leeds. 2020. WHO ICTRP: <i>A phase II randomised trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) compared to cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) for first relapse or primary refractory multiple myeloma patients..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001320-36-GB	Population
3300	NCT01646762	Mayo Clinic. 2017. WHO ICTRP: <i>Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646762	Population
3301	NCT01620879	Genmab. 2015. WHO ICTRP: <i>Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620879	Population
3302	NCT01615029 / 2011-005709-62	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: <i>Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01615029	Population
3303	NCT01564537 / 2011-005496-17	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>To determine whether adding MLN9708 to the combination of lenalidomide and dexamethasone improves survival in patients with multiple myeloma whose disease is no longer responding or has not responded, to previous treatment..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005496-17-CZ	Population
3304	2012-000842-36	University of Leeds. 2019. WHO ICTRP: <i>The use of Panobinostat, administered in combination with Velcade, Thalidomide and Dexamethasone, in subjects with relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000842-36-GB	Population
3305	NCT01568866 / 2012-000128-16	Onyx Therapeutics, Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>A Clinical Study to Test the Effectiveness of Carfilzomib Plus Dexamethasone Versus Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma (Bone Marrow Cancer).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000128-16-DE	Population
3306	NCT01593410	Celgene. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01593410	Population
3307	NCT01592370 / 2018-001030-17	Bristol-Myers Squibb. 2022. WHO ICTRP: <i>An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01592370	Population

		370	
3308	JPRN-JapicCTI-121822 TBD	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2020. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study of MLN9708 in Japanese Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121822	Population
3309	NCT01588015	City of Hope Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Vaccine Therapy in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588015	Population
3310	NCT01582295	Massachusetts General Hospital. 2017. WHO ICTRP: <i>XL184 For Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM) With Bone Disease.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582295	Population
3311	NCT01583283	Celgene. 2021. WHO ICTRP: <i>Study of ACY-1215 in Combination With Lenalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01583283	Population
3312	NCT01575925	Celgene. 2022. WHO ICTRP: <i>Study of Pomalidomide to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety for Patients With Multiple Myeloma and Impaired Renal Function (POM Renal).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01575925	Population
3313	NCT01602224	Eli Lilly and Company. 2019. WHO ICTRP: <i>A study in Patients with Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005103-32-GB	Population
3314	2012-000087-15	FONDAZIONE NEOPLASIE SANGUE ONLUS. 2014. WHO ICTRP: <i>A PHASE II STUDY OF CYCLOPHOSPHAMIDE IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH BIOCHEMICAL PROGRESSION DURING LENALIDOMIDE-DEXAMETHASONE TREATMENT FOR RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000087-15-IT	Population
3315	ChiCTR-ONC-12002066	CCMU Beijing Chaoyang Hostipital. 2017. WHO ICTRP: <i>CPT in combination with thalidomide in refractory/relapsed MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-12002066	Population
3316	ChiCTR-ONC-12002065	CCMU Beijing Chaoyang Hostipital. 2017. WHO ICTRP: <i>Multi-center, open-label phase II trial of CPT in MM: stage I.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-12002065	Population

3317	NCT01568294	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>Japanese Phase I Study to Evaluate Tolerated Dose, Safety, and Efficacy of Pomalidomide in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01568294	Population
3318	NCT01568866 / 2012-000128-16	Amgen. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01568866	Population
3319	ACTRN12612000338864 ALLG MM14	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2020. WHO ICTRP: <i>A prospective randomised Phase II study of single agent pomalidomide maintenance versus combination pomalidomide and low dose dexamethasone maintenance following induction with the combination of pomalidomide and low dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory myeloma previously treated with lenalidomide.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000338864	Population
3320	NCT01564537 / 2011-005496-17	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral Ixazomib (MLN9708) Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01564537	Population
3321	JPRN-JapicCTI-121785	Eli Lilly Japan K.K.. 2019. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study of LY2127399 in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121785	Population
3322	NCT01556438	Eli Lilly and Company. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Tabalumab (LY2127399) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01556438	Population
3323	2011-001775-39	AZIENDA SANITARIA DELL'ALTO ADIGE - COMPENSORIO SANITARIO DI BOLZANO. 2018. WHO ICTRP: <i>BENDAMUSTINE, DEXAMETHASONE AND THALIDOMIDE IN.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001775-39-IT	Population
3324	NCT01638936	Biotest Pharmaceuticals Corporation. 2020. WHO ICTRP: <i>BT062 in Combination With Lenalidomide or Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01638936	Population
3325	NCT01549431	Emory University. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of the</i>	Population

		<i>Combination of Panobinostat & Carfilzomib in Patients With Relapsed &/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549431	
3326	NCT01605032	Albert Einstein College of Medicine. 2020. WHO ICTRP: <i>Busulfan, Melphalan, and Bortezomib Before First-Line Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01605032	Population
3327	NCT01632150 / 2011-005121-49	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2016. WHO ICTRP: <i>Trial of Elotuzumab/Thalidomide/dexamethasone in subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005121-49-ES	Population
3328	NCT01541332	Oncotherapeutics. 2016. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide, Dexamethasone and Pegylated Liposomal Doxorubicin for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01541332	Population
3329	2011-005692-16	Janssen-Cilag International N.V.. 2021. WHO ICTRP: <i>Daratumumab Open label, dose-escalation safety study in Combination.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005692-16-NL	Population
3330	NCT01615029 / 2011-005709-62	Janssen-Cilag International N.V.. 2021. WHO ICTRP: <i>Daratumumab Open label, dose-escalation safety study in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005709-62-NL	Population
3331	NCT01537861	Washington University School of Medicine. 2015. WHO ICTRP: <i>Filgrastim in Treating Patients With Bortezomib-, Carfilzomib-, or IMiD-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537861	Population
3332	NCT01534143	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2017. WHO ICTRP: <i>High Dose Busulfan and Bortezomib in Treating Patients With High Risk Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534143	Population
3333	NCT01533194	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Viral Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533194	Population
3334	NCT01529827	Roswell Park Cancer Institute. 2020. WHO ICTRP: <i>Fludarabine Phosphate, Melphalan, and Low-Dose Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529827	
3335	JPRN-UMIN000007206	Kansai Medical University. 2022. WHO ICTRP: <i>Efficacy and cytokines of lenalidomide therapy in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007206	Population
3336	ChiCTR-TNRC-12001896	CCMU Beijing Chaoyang Hospital. 2017. WHO ICTRP: <i>Phase Ib dose-finding and pharmacokinetics study of CPT injection in MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TNRC-12001896	Population
3337	NCT01562405	Massachusetts General Hospital. 2021. WHO ICTRP: <i>Sotatercept (ACE-011) With Lenalidomide or Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562405	Population
3338	NCT01522872	Threshold Pharmaceuticals. 2016. WHO ICTRP: <i>Open-label Study of TH-302 and Dexamethasone With or Without Bortezomib or Pomalidomide in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01522872	Population
3339	NCT01503242	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>90 Y-BC8-DOTA Monoclonal Antibody, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01503242	Population
3340	NCT01502085	Hackensack University Medical Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Vorinostat, Lenalinomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma Refractory to Previous Lenalinomide Containing Regimens.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01502085	Population
3341	NCT01497093	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>Study to Determine the Maximum Tolerated Dose for the Combination of Pomalidomide, Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497093	Population
3342	NCT01496118	SCRI Development Innovations, LLC. 2021. WHO ICTRP: <i>Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496118	Population
3343	NCT01492881	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of Vorinostat With Doxil and Bortezomib for Patients With Relapsed/Refractory</i>	Population

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

		<i>Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01492881	
3344	NCT01485835	Emory University. 2015. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study of Ganetespib +/- Bortezomib in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485835	Population
3345	NCT01484314	Dana-Farber Cancer Institute. 2017. WHO ICTRP: <i>Eltrombopag for Thrombocytopenia in Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484314	Intervention
3346	NCT01484626	Loyola University. 2020. WHO ICTRP: <i>Bendamustine, Wkly Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484626	Population
3347	NCT01478581	Pharmacyclics LLC.. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01478581	Population
3348	NCT01495351	AHS Cancer Control Alberta. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of ABT-888 in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed Refractory Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495351	Population
3349	NCT01772719	University of Louisville. 2020. WHO ICTRP: <i>Overcoming Chemotherapy Resistance In Refractory Multiple Myeloma With Simvastatin and Zoledronic Acid.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772719	Population
3350	NCT01239797 / 2010-020347-12	Bristol-Myers Squibb K.K.. 2019. WHO ICTRP: <i>ELOQUENT-2.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111682	Population
3351	NCT01521533 / 2011-004651-40	NOXXON Pharma AG. 2015. WHO ICTRP: <i>A clinical trial of NOX-A12 in patients with multiple myeloma who have previously been treated and who will be receiving bortezomib and dexamethasone treatment..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004651-40-DE	Population
3352	NCT01478048 / 2011-002695-16	Bristol-Myers Squibb. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Bortezomib and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01478048	Population
3353	NCT01470131	AB Science. 2020. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Masitinib in Patients With</i>	Population

		<i>Relapse or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01470131	
3354	JPRN-UMIN000006490	Kyushu Hematology Organization for Treatment (KHOT). 2022. WHO ICTRP: <i>A phase II study of subcutaneous injection of bortezomib in combination with oral cyclophosphamide and dexamethasone (sVCD) for relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006490	Population
3355	NCT01464034	Criterion, Inc. 2022. WHO ICTRP: <i>A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464034	Population
3356	NCT01457417	Leap Therapeutics, Inc. 2017. WHO ICTRP: <i>A Study of DKN-01 in Multiple Myeloma or Advanced Solid Tumors.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01457417	Population
3357	NCT01701076 / 2010-022253-42	Kantonsspital St. Gallen. 2016. WHO ICTRP: <i>Clinical, open and multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Bendamustine in combination with Lenalidomide (Revlimid(r)) and Dexamethasone (BRd) as 2nd-line therapy for the multiple myeloma for patients with relapsed or non-responded patients in the 1st line therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022253-42-DE	Population
3358	NCT01456689 / 2011-003820-10	Novartis Pharmaceuticals. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of Oral LGH447 in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01456689	Population
3359	ChiCTR-TRC-11001625	CCMU Beijing Chaoyang Hospital. 2017. WHO ICTRP: <i>A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Controlled Phase 2 Study of CPT in Combination With TD and TD Alone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001625	Population
3360	NCT01452334	Bristol-Myers Squibb. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety Study of Anti-Programmed Death-Ligand 1 in Hematologic Malignancy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01452334	Population
3361	NCT01447914	National Cancer Institute (NCI). 2020. WHO ICTRP: <i>Tivantinib in Treating Patients With Relapsed, or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01447914	Population
3362	NCT01460420	European Myeloma Network. 2017. WHO ICTRP: <i>Sequential Trial on Reduced Intensity Conditioning (RIC)</i>	Population

		<i>Allogeneic Transplantation.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01460420	
3363	NCT01435720	Senesco Technologies, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety and Tolerability Study of SNS01-T in Relapsed or Refractory B Cell Malignancies (Multiple Myeloma, B Cell Lymphoma, or Plasma Cell Leukemia (PCL).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435720	Population
3364	NCT01432353	Genentech, Inc. 2016. WHO ICTRP: <i>A Study of DFRF4539A in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01432353	Population
3365	NCT01438177	NYU Langone Health. 2020. WHO ICTRP: <i>Chloroquine in Combination With VELCADE and Cyclophosphamide for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01438177	Population
3366	NCT01430546	Hareth Nahi. 2016. WHO ICTRP: <i>Non-interventional Study on Time to Response and Quality of Life in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma When Treated With Lenalidomide in Second Line.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01430546	Population
3367	NCT01427881	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Hematological Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01427881	Population
3368	NCT01464112 / 2011-001001-27	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: <i>A Dose Escalation Study of the Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) JNJ 26481585 in Combination With VELCADE (Bortezomib) and Dexamethasone for Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464112	Population
3369	NCT01445587	GlaxoSmithKline. 2015. WHO ICTRP: <i>A Study of GSK2110183 in Subjects With Proteasome Inhibitor Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445587	Population
3370	NCT01421927	University Hospital, Bordeaux. 2015. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide After Reduced-intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01421927	Population
3371	2011-001914-33	University of Leeds. 2019. WHO ICTRP: <i>Study of CHR-3996 in combination with tosedostat in subjects with multiple myeloma.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001914-33-GB	
3372	NCT01428492	Novartis. 2020. WHO ICTRP: <i>Ph 1b Study to Evaluate GSK2110183 in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01428492	Population
3373	NCT01415882	Mayo Clinic. 2022. WHO ICTRP: <i>Ixazomib Citrate in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415882	Population
3374	NCT01410500	Amgen. 2017. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib Multiple Myeloma Expanded Access Protocol for Patients With Relapsed and Refractory Disease.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01410500	Population
3375	JPRN-JapicCTI-111570	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.. 2021. WHO ICTRP: <i>Phase 1/2 study of ONO-7057 (ONO-7057-01).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111570	Population
3376	NCT01396200	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2015. WHO ICTRP: <i>Cyclophosphamide and Pulse Dexamethasone With Rapamycin or Hydroxychloroquine.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396200	Population
3377	NCT01421186	MorphoSys AG. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase I/IIa, Open-Label, Multicentre, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of the Human Anti-CD38 Antibody MOR03087 as Monotherapy and in Combination with Standard Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003145	Population
3378	JPRN-UMIN000005960	Gunma Hematological Disease Study Group. 2022. WHO ICTRP: <i>Low-dose thalidomide treatment for patients with relapsed and refractory multiple myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005960	Population
3379	NCT01394354	Universitätsklinikum Freiburg - vertreten durch den Leitenden Ärztlichen Direktor - Prof. Dr. Dr. h.c. J. R. Siewert. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety of Vorinostat in combination with Bortezomib, Doxorubicin and.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003074	Population
3380	NCT01384513	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2022. WHO ICTRP: <i>A Two-Step Approach to Reduced Intensity Bone Marrow Transplant for Patients With Hematological Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01384513	Population

3381	NCT01380106	Boston VA Research Institute, Inc. 2016. WHO ICTRP: <i>Study to Evaluate Two Lenalidomide Dose Regimens With Low Dose Dexamethasone for the Treatment Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01380106	Population
3382	ISRCTN24989786 HM11/9825	University of Leeds (UK). 2016. WHO ICTRP: <i>Study of CHR-3996 in combination with tosedostat in subjects with multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24989786	Population
3383	NCT01372540	M.D. Anderson Cancer Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Filanesib and Carfilzomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01372540	Population
3384	NCT01365559	Oncotherapeutics. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Who Are Relapsed/Refractory to Bortezomib-containing Treatments.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01365559	Population
3385	NCT01745640 / 2011-002081-20	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LILLE. 2013. WHO ICTRP: <i>A Multicenter Open label Phase II study of Pomalidomide and Dexamethasone in Progressive Relapsed or Refractory Multiple Myeloma patients with deletion 17p or translocation (4;14) Adverse Karyotypic Abnormalities. IFM 2010-02.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002081-20-FR	Population
3386	NCT01371227	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2015. WHO ICTRP: <i>A Study of JNS002 (Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371227	Population
3387	NCT01355705	Michaela Liedtke. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase 1-2 Amrubicin in Combo With Lenalidomide + Weekly Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01355705	Population
3388	CTRI/2011/05/001732 26866138-MMY-3021	Johnson and Johnson Limited. 2021. WHO ICTRP: <i>Velcade is being tested in Subcutaneous route as compared to Intravenous route in pateitns with previuosly treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/05/001732	Population
3389	ISRCTN81151751 HM10 9644	University of Leeds (UK). 2015. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib in combination with doxorubicin and dexamethasone (CAD) therapy in transplant eligible relapsed myeloma patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN81151751	Population

		1151751	
3390	NCT01359657	Bristol-Myers Squibb. 2016. WHO ICTRP: <i>Anti-CXCR4 (BMS-936564) Alone and in Combination With Lenalidomide/Dexamethasone or Bortezomib/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01359657	Population
3391	NCT01351623	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Infusional Carfilzomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01351623	Population
3392	NCT01348919 / 2010-020910-27	Cephalon. 2016. WHO ICTRP: <i>Delanzomib (CEP-18770) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01348919	Population
3393	NCT01344876	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.. 2017. WHO ICTRP: <i>Phase I Study of OPB-51602 in Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01344876	Population
3394	NCT01394354	University Medical Center Freiburg. 2016. WHO ICTRP: <i>Safety of Vorinostat in combination with Bortezomib, Doxorubicin and Dexamethasone (VBDD) in patients with refractory or relapsed multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000388-28-DE	Population
3395	NCT01330173	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Vismodegib After Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk First Remission or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01330173	Population
3396	NCT01326702	National Cancer Institute (NCI). 2020. WHO ICTRP: <i>Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01326702	Population
3397	NCT01329289	University of Pittsburgh. 2016. WHO ICTRP: <i>SOM230 LAR With Bortezomib and Dexamethasone for Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01329289	Population
3398	NCT01324947 / 2010-023343-16	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pomalidomide Monotherapy in Subjects With Refractory or Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324947	Population

3399	NCT01319422	Yale University. 2017. WHO ICTRP: <i>Continuous Versus Intermittent Dosing Regimens for Pomalidomide in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01319422	Population
3400	NCT01315873	NYU Langone Health. 2020. WHO ICTRP: <i>Bortezomib and Bendamustine to Treat Relapsed/Refractory Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01315873	Population
3401	NCT01309412	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2015. WHO ICTRP: <i>A Phase 1 Study of CNTO 328 (Siltuximab) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01309412	Population
3402	NCT01323751	Celgene. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of ACY-1215 Alone and in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01323751	Population
3403	NCT01352338	VU University Medical Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Revlimid, Endoxan, Prednisone Evaluation After prior revlimid Treatment (REPEAT):.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023577-20-NL	Population
3404	NCT01301963	Case Comprehensive Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Filgrastim With or Without Plerixafor in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301963	Population
3405	NCT01301807	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Panobinostat and Carfilzomib in Treating Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301807	Population
3406	NCT01297764	Hackensack Meridian Health. 2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Vorinostat, and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01297764	Population
3407	NCT01273766	Wake Forest University Health Sciences. 2020. WHO ICTRP: <i>Deferasirox in Treating Iron Overload Caused By Blood Transfusions in Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01273766	Population
3408	NCT01272466 / 2006-003619-29	Herlev Hospital. 2020. WHO ICTRP: <i>Vaccination With Peptides From Anti-apoptotic Proteins in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272466	Population

3409	2010-020072-33	<p>AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI. 2012. WHO ICTRP: <i>Bendamustine, Bortezomib and Dexamethasone (BVD) in the treatment of relapsed or refractory Multiple Myeloma - BVD-CLEM 01-10.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020072-33-IT</p>	Population
3410	NCT01324947 / 2010-023343-16	<p>Celgene Corporation. 2015. WHO ICTRP: <i>An open-label study for the safety and efficacy of pomalidomide in refractory or refractory/relapsed multiple myeloma subjects.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023343-16-BE</p>	Population
3411	NCT01311687 / 2010-019820-30	<p>Celgene Corporation. 2022. WHO ICTRP: <i>A phase 3 open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide plus low-dose dexamethasone to high-dose dexamethasone in refractory or refractory/relapsed multiple myeloma subjects.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019820-30-BE</p>	Population
3412	2009-017237-22	<p>Janssen Biologics B.V.. 2017. WHO ICTRP: <i>A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Siltuximab (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) or Placebo in Combination With VELCADE and Dexamethasone for the Treatment of Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017237-22-BE</p>	Population
3413	JPRN-JapicCTI-101360	<p>Bristol-Myers Squibb K.K.. 2019. WHO ICTRP: <i>Japanese Study of BMS-901608 (Elotuzumab) in Combination With Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101360</p>	Population
3414	NCT01251172	<p>National Cancer Institute (NCI). 2017. WHO ICTRP: <i>RO4929097 After Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01251172</p>	Studienstatus
3415	NCT01248923	<p>Array Biopharma, now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of ARRY-520 and Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01248923</p>	Population
3416	NCT01242930	<p>Geron Corporation. 2016. WHO ICTRP: <i>Open Label Study With Imetelstat to Determine Effect of Imetelstat in Patients w/ Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01242930</p>	Population
3417	NCT01246063	<p>Washington University School of Medicine. 2020. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating Patients</i></p>	Population

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

		<i>With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01246063	
3418	JPRN-UMIN000004514	Department of Hematology and Respiratory Medicine, Kochi University. 2022. WHO ICTRP: <i>A phase II study of PAD therapy (bortezomib, doxorubicin, and dexamethasone) for relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004514	Population
3419	NCT01239797 / 2010-020347-12	Bristol-Myers Squibb. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01239797	Population
3420	NCT01241292	Bristol-Myers Squibb. 2020. WHO ICTRP: <i>Japanese Study of BMS-901608 (Elotuzumab) in Combination With Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01241292	Population
3421	NCT01233921	Martin, Paul. 2017. WHO ICTRP: <i>Palifermin in Preventing Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233921	Population
3422	NCT01233895	Sanofi. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of AVE1642 Anti-IGF1R Monoclonal Antibody in Patients With Advanced Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233895	Population
3423	2010-021451-12	University of Leeds. 2019. WHO ICTRP: <i>Bendamustine, thalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021451-12-GB	Population
3424	NCT01212952	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212952	Population
3425	NCT01199718	Cylene Pharmaceuticals. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of CX-4945 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199718	Population
3426	NCT01199562	City of Hope Medical Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Infection Prophylaxis and Management in Treating Cytomegalovirus (CMV) Infection in Patients With Hematologic Malignancies Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199562	Population

		562	
3427	NCT01234974	Milton S. Hershey Medical Center. 2015. WHO ICTRP: <i>IGF-1 Inhibitor Pasireotide Lar in Combination With the m-TOR Inhibitor Everolimus.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01234974	Population
3428	ACTRN12610000700033 None	Immune System Therapeutics Limited. 2020. WHO ICTRP: <i>A Phase II, Open-label, Multi-Dose Study of the Monoclonal Antibody MDX-1097 in Previously Treated Kappa Light Chain Restricted Multiple Myeloma Subjects with Stable Measurable Disease..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000700033	Population
3429	NCT01183949	Astex Pharmaceuticals, Inc. 2020. WHO ICTRP: <i>Effect of AT7519M Alone and AT7519M Plus Bortezomib in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01183949	Population
3430	NCT01177371	Case Comprehensive Cancer Center. 2015. WHO ICTRP: <i>High-Dose Busulfan and High-Dose Cyclophosphamide Followed By Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, Multiple Myeloma, or Recurrent Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177371	Population
3431	NCT01177683	Sherif Farag, MB, BS. 2020. WHO ICTRP: <i>Bendamustine in Combination With Bortezomib and Pegylated Liposomal Doxorubicin for Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177683	Population
3432	ISRCTN90889843 N/A	University of Leeds (UK). 2022. WHO ICTRP: <i>Bendamustine, thalidomide, dexamethasone dose escalation study in relapsed/refractory myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN90889843	Population
3433	NCT01164709	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2020. WHO ICTRP: <i>Nelfinavir Mesylate and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Progressive Advanced Hematologic Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01164709	Population
3434	NCT01166113 / 2009-014850-13	Fondazione EMN Italy Onlus. 2022. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide, Cyclophosphamide and Prednisone (PCP) in Patients With Multiple Myeloma (MM) Relapsed and/or Refractory to Lenalidomide.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01166113	Population
3435	NCT01163357	City of Hope Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Bortezomib, Total Marrow Irradiation, Fludarabine Phosphate, and Melphalan in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant For High-Risk Stage I or II Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01163357	
3436	NCT01080391	Onyx Therapeutics, Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>Phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (CRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with relapsed multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016839-35-DE	Population
3437	NCT01160484	Oncotherapeutics. 2017. WHO ICTRP: <i>Pegylated Liposomal Doxorubicin, Bortezomib, Dexamethasone and Lenalidomide for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160484	Population
3438	NCT01159067	City of Hope Medical Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Deferasirox for Treating Patients Who Have Undergone Allogeneic Stem Cell Transplant and Have Iron Overload.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159067	Population
3439	NCT01080391	Onyx Therapeutics, Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>Phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (CRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with relapsed multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016839-35-GB	Population
3440	NCT01155583	Case Comprehensive Cancer Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Low-Dose Azacitidine, Lenalidomide, and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155583	Population
3441	NCT01080391	Onyx Therapeutics, Inc. 2018. WHO ICTRP: <i>Estudio en fase 3 multicéntrico y aleatorizado de comparación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (CRd) con lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recidivado..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016839-35-ES	Population
3442	NCT01148108	Telik. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of Canfosfamide in Refractory or Relapsed Mantle Cell, Diffuse Large B Cell Lymphoma and Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01148108	Population
3443	NCT01159574	Weill Medical College of Cornell University. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Decadron, Biaxin, and Pomalidomide in Relapsed/Refractory Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159574	Population
3444	NCT01145989	NCIC Clinical Trials Group. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of AT9283 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01145989	Population

		989	
3445	2009-016378-34	MedImmune, LLC. 2020. WHO ICTRP: <i>An Open Label, Phase 1/2 Study of MEDI-551, a Humanized Monoclonal Antibody Directed Against CD19, in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Advanced B-Cell Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016378-34-FR	Intervention
3446	NCT01131169	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Busulfan, Melphalan, Fludarabine and T-Cell Depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Followed by Post Transplantation Donor Lymphocyte Infusions.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131169	Population
3447	NCT01129193	Amir Mortazavi. 2020. WHO ICTRP: <i>AR-42 in Treating Patients With Advanced or Relapsed Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01129193	Population
3448	NCT01177735	University of Arkansas. 2017. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide in Gene Expression Profiling (GEP)-Defined High-risk Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177735	Population
3449	NCT01122875	Genentech, Inc. 2016. WHO ICTRP: <i>A Study of the Safety and Pharmacokinetics of MFGR1877S in Patients With Relapsed or Refractory t(4;14)-Positive Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01122875	Population
3450	NCT01118689	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>Dose Escalation Study of MLN0128 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Waldenstrom Macroglobulinemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01118689	Population
3451	NCT01118013	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2017. WHO ICTRP: <i>Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed Hematologic Malignancies or Secondary Myelodysplasia Previously Treated With High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01118013	Population
3452	NCT01114282	Stanford University. 2016. WHO ICTRP: <i>Phase I Bortezomib (VELCADE) in Combo With Pralatrexate in Relapsed/Refractory MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01114282	Population
3453	NCT01110135	University of Washington. 2017. WHO ICTRP: <i>Bendamustine Hydrochloride, Etoposide, Dexamethasone, and Filgrastim For Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Refractory or Recurrent Lymphoma or Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01110135	
3454	JPRN-UMIN000003472	Department of Hematology&Rheumatology, Tohoku University Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Bortezomib with Dexamethasone compared with oral melphalan and predonisonse pluse bortezomib in patients with refractory multiple myeloma: randomized phase 2 study.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003472	Population
3455	NCT01102426	PharmaMar. 2020. WHO ICTRP: <i>Aplidin - Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01102426	Population
3456	NCT01096342	National Cancer Institute (NCI). 2017. WHO ICTRP: <i>Dinaciclib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096342	Population
3457	2009-016138-29	Pharma Mar, S.A.. 2019. WHO ICTRP: <i>Study of Plitidepsin in Combination with Dexamethasone vs. Dexamethasone Alone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016138-29-GB	Population
3458	2009-016138-29	Pharma Mar, S.A.. 2018. WHO ICTRP: <i>"Randomized, Multicenter, Open-label, Phase III Study of Plitidepsin in Combination with Dexamethasone vs. Dexamethasone Alone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma". - ADMYRE.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016138-29-FR	Population
3459	NCT01116128	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2015. WHO ICTRP: <i>Dasatinib in Combination With Melphalan and Prednisone to Treat Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116128	Population
3460	JPRN-UMIN000003345 JMSG-0902	Japan myeloma study group. 2022. WHO ICTRP: <i>Weekly bortezomib + dexamethasone therapy for elderly patients with relapsed or refractory multiple myeloma (A multicenter clinical phase II trial, JMSG-0902).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003345	Population
3461	2009-016840-38	Onyx Therapeutics, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016840-38-AT	Population
3462	2009-017930-35	AB Science. 2019. WHO ICTRP: <i>A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-parallel group, phase 3 study to compare efficacy and safety of masitinib 9 mg/kg/day in</i>	Population

		<i>combination with bortezomib and dexamethazone to placebo in combination with bortezomib and dexamethazone in the treatment of patients with relapsing multiple myeloma who received one previous therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017930-35-FR	
3463	NCT01085214	National Cancer Institute (NCI). 2017. WHO ICTRP: <i>AZD6244 (Selumetinib) in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01085214	Population
3464	NCT01083602	Novartis Pharmaceuticals. 2017. WHO ICTRP: <i>Efficacy of Panobinostat in Patients With Relapsed and Bortezomib-refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01083602	Population
3465	NCT01078441	National Cancer Institute (NCI). 2017. WHO ICTRP: <i>Bortezomib, Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, Dexamethasone, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Multiple Myeloma That Relapsed After Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078441	Population
3466	NCT01076270	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Plerixafor and Filgrastim For Mobilization of Donor Peripheral Blood Stem Cells Before A Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076270	Intervention
3467	2010-019173-16	University Hospital Heidelberg. 2019. WHO ICTRP: <i>Randomisierte Phase III Studie für Patienten mit Multiplem Myelom zur Untersuchung zweier Therapieschemata einer Bortezomib-basierten Induktionstherapie und einer Lenalidomid-Konsolidierungstherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019173-16-DE	Population
3468	NCT01074060	City of Hope Medical Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Plerixafor and Filgrastim Following Cyclophosphamide for Stem Cell Mobilization in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074060	Population
3469	NCT01063907 / 2009-016223-56	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc. 2017. WHO ICTRP: <i>A Study of KW-2478 in Combination With Bortezomib in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01063907	Population
3470	JPRN-UMIN000003135	Japan Clinical Oncology Group(JCOG). 2022. WHO ICTRP: <i>Randomized phase II study of bortezomib plus</i>	Population

		<i>dexamethasone (BD) versus thalidomide plus dexamethasone (TD) for relapsed or refractory multiple myeloma (JCOG0904, r II BD vs TD for MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003135	
3471	NCT01062230	University of Arkansas. 2017. WHO ICTRP: <i>Bone Effect of Bortezomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01062230	Population
3472	JPRN-UMIN000003076	Nara Hospital Kinki University School Of Medicine. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase II study to evaluate the safety and the efficacy of CBD (Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone) regimen for the patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003076	Population
3473	NCT01058434 / 2009-012417-22	Novartis Pharmaceuticals. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of TKI258 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients, Who Are With or Without t(4;14) Chromosomal Translocation.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01058434	Population
3474	NCT01053494	Wake Forest University Health Sciences. 2020. WHO ICTRP: <i>Massage Therapy Given by Caregiver in Treating Quality of Life of Young Patients Undergoing Treatment for Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01053494	Population
3475	NCT01054196	Weill Medical College of Cornell University. 2022. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide Plus Melphalan as a Preparative Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Relapsed Multiple Myeloma: A Phase 1 / 2 Study.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054196	Population
3476	NCT01049945	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>Bendamustine Hydrochloride, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01049945	Population
3477	NCT01045681 / 2009-012359-91	Intergroupe Francophone du Myelome. 2021. WHO ICTRP: <i>Study of Bendamustine, Velcade and Dexamethasone in the Treatment of Elderly Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01045681	Population
3478	NCT01042704	Robert Redner, MD. 2017. WHO ICTRP: <i>Bendamustine in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042704	Population
3479	2009-013856-61	University Hospital Heidelberg. 2017. WHO ICTRP: <i>Randomisierte, offene, multizentrische Phase III Studie</i>	Population

		zum Vergleich von Lenalidomid/Dexamethason versus Lenalidomid/Dexamethason mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation und Lenalidomid Erhaltungstherapie für Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013856-61-DE	
3480	NCT01058434 / 2009-012417-22	Novartis Pharma Services AG. 2013. WHO ICTRP: A phase II, multi-center, non-randomized, open-label study of TKI258 in patients with relapsed or refractory multiple myeloma, who are with or without t(4;14) translocation - N/A. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012417-22-NL	Population
3481	JPRN-UMIN000002922	NPO IB-HOPE. 2022. WHO ICTRP: Phase I study of weekly bortezomib for patients with recurrent or refractory multiple myeloma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002922	Population
3482	NCT01034553	Mayo Clinic. 2017. WHO ICTRP: Aurora A Kinase Inhibitor MLN8237 and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01034553	Population
3483	NCT01025206	BioInvent International AB. 2015. WHO ICTRP: A Study of a Human Anti-Intercellular Adhesion Molecule-1 Monoclonal Antibody, in Patients With Multiple Myeloma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01025206	Population
3484	NCT01023880	Cephalon. 2015. WHO ICTRP: Study to Determine the Maximum Tolerated Dose and Evaluate the Efficacy and Safety of CEP-18770 in Patients With Relapsed Multiple Myeloma Refractory to the Most Recent Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01023880	Population
3485	NCT01023308 / 2009-015507-52	Novartis Pharmaceuticals. 2020. WHO ICTRP: Panobinostat or Placebo With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01023308	Population
3486	NCT01019174	Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hamatologie und Onkologie mbH. 2017. WHO ICTRP: Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone in Combination With Continuous Oral Cyclophosphamide Compared to Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone Combined With Single Cyclophosphamide Doses IV in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01019174	Population
3487	NCT01009840	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. 2017. WHO ICTRP: IV Busulfan Plus Bortezomib Conditioning Regimen for Second	Population

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

		<i>Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01009840	
3488	NCT01008462	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant Followed by Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hodgkin Lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma, or Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01008462	Population
3489	NCT01002703	University of Leipzig. 2015. WHO ICTRP: <i>Treatment With Lenalidomide, Bendamustine and Prednisone (RBP) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01002703	Population
3490	NCT01002248	AEterna Zentaris. 2020. WHO ICTRP: <i>Assessment of Efficacy and Safety of Perifosine, Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01002248	Population
3491	NCT01001442	Biotest Pharmaceuticals Corporation. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety and Dose Determining Multi-dose Study of BT062 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001442	Intervention
3492	NCT00999414	University of Arkansas. 2015. WHO ICTRP: <i>UARK 2009-32 Compassionate Use Study of Carfilzomib.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00999414	Population
3493	NCT00998049	Mayo Clinic. 2017. WHO ICTRP: <i>Plerixafor in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and Planning to Undergo Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00998049	Intervention
3494	NCT01023308 / 2009-015507-52	Novartis Pharma Services AG. 2016. WHO ICTRP: <i>A study of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015507-52-SE	Population
3495	NCT00995059	Mayo Clinic. 2016. WHO ICTRP: <i>Bortezomib Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00995059	Studienstatus
3496	NCT00996957	Acceleron Pharma, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of ACE-041 in Patients With Advanced Solid Tumors or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i>	Population

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

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00996957	
3497	NCT00991562	ImmunoGen, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>IMGN901 in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00991562	Population
3498	NCT00315757	Human Genome Sciences, Inc. 2021. WHO ICTRP: <i>The purpose of this study is to evaluate the efficacy (disease response) and safety of mapatumumab in combination with bortezomib and bortezomib alone in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000354	Population
3499	NCT00985907	University of California, San Francisco. 2020. WHO ICTRP: <i>Doxil(r) + Melphalan + Velcade (DMV) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00985907	Population
3500	NCT00972959	University of Athens. 2017. WHO ICTRP: <i>Effect of Combination of Bortezomib/Dexamethasone/Zoledronic Acid on Bone Disease in Patients With Multiple Myeloma Relapsed After 1-3 Prior Lines of Therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972959	Population
3501	NCT00972712	Emory University. 2015. WHO ICTRP: <i>Protocol of the Combination of Bortezomib and Tipifarnib for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972712	Population
3502	NCT00966693	M.D. Anderson Cancer Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide, Thalidomide and Dexamethasone in Treating Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00966693	Population
3503	NCT00963820	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2017. WHO ICTRP: <i>Study Evaluating the Safety and Tolerability of Weekly Dosing of Oral IXAZOMIB in Adult Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00963820	Population
3504	NCT00963495	University Health Network, Toronto. 2015. WHO ICTRP: <i>Study Evaluating the Tolerance and Biological Activity of Oral Clotrimazole in Patients With Relapsed or Refractory Hematological Malignancy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00963495	Population
3505	NCT00962507	City of Hope Medical Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00962507	Population

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

3506	NCT00961467	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2016. WHO ICTRP: <i>RMPT for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961467	Population
3507	NCT01045681 / 2009-012359-91	Intergroupe Francophone du Myélome. 2012. WHO ICTRP: <i>Multicenter Phase II Study of Bendamustine, Velcade (Bortezomib) and Dexamethasone (BVD) in the treatment of elderly patients (> or =65 years) with multiple myeloma in 1st relapse or refractory to 1st line therapy - BVD</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012359-91-FR	Population
3508	NCT01053949 / 2009-013319-36	Centre Hospitalier Universitaire de Lille. 2012. WHO ICTRP: <i>" Etude Multicentrique Randomisée En-Ouvert de Phase II du Pomalidomide avec la Dexaméthasone dans le Myélome Multiple en rechute ou réfractaire, en progression, n'ayant préalablement pas obtenu au moins une réponse partielle au Bortézomib et au Lénalidomide - IFM 2009-02 " - IFM 2009-02 - Pomalidomide et Dexamethasone Phase 2 Myelome</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013319-36-FR	Population
3509	NCT00935597	Mount Sinai School of Medicine. 2015. WHO ICTRP: <i>Host Dendritic Cells in Allograft Patients</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935597	Population
3510	NCT00932698	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2020. WHO ICTRP: <i>Study of Oral Ixazomib in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory (RR) Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932698	Population
3511	NCT00920855	Cephalon. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of Bendamustine Combined With Bortezomib for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00920855	Population
3512	NCT00928486	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>A Safety Confirmation Study on Lenalidomide With Dexamethasone In Japanese Patients With Previously Treated Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00928486	Population
3513	NCT00915408 / 2005-005145-19	King's College Hospital NHS Trust. 2015. WHO ICTRP: <i>A Dose Escalation Study of the Combination of Lenalidomide (Revlimid(r)), Dexamethasone and Cyclophosphamide in Patients Refractory or Relapsing From Stable Disease With Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00915408	Population
3514	NCT00912899	Cougar Biotechnology, Inc. 2016. WHO ICTRP: <i>A Study of Noscapine HCl (CB3304) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00912899	Population

3515	NCT00918333	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918333	Population
3516	NCT00903968	Dana-Farber Cancer Institute. 2020. WHO ICTRP: <i>Combination Plerixafor (AMD3100) and Bortezomib in Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00903968	Population
3517	2008-003829-16	GMIHO - Gesellschaft für medizinische Innovation Hämatologie und Onkologie mbH. 2017. WHO ICTRP: <i>An open, randomized clinical phase I/II trial to investigate maximum tolerated dose, efficacy, and safety of lenalidomide/low-dose dexamethasone in combination with continuous oral cyclophosphamide compared to lenalidomide/low-dose dexamethasone combined with single cyclophosphamide doses IV in patients with relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003829-16-DE	Population
3518	NCT00950911	Amgen Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>Open Label Extension to SRE Studies in United Kingdom and Czech Republic Only.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009374-27-GB	Population
3519	NCT00821301	Immune Control Inc. 2021. WHO ICTRP: <i>This study is to evaluate the safety and tolerability of Fluphenazine HCl Monotherapy in patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000207	Population
3520	NCT00890747	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Sunitinib Malate in Treating HIV-Positive Patients With Cancer Receiving Antiretroviral Therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00890747	Population
3521	NCT00891033	University of Arkansas. 2015. WHO ICTRP: <i>Panobinostat/Velcade in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00891033	Population
3522	NCT00884546	Bristol-Myers Squibb. 2016. WHO ICTRP: <i>Multiple Ascending Dose (MAD) Combination in Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00884546	Population
3523	2009-011838-10	OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO. 2013. WHO ICTRP: <i>PHASE II STUDY ON TREATMENT WITH VELCADE, DEXAMETHASONE AND FOTEMUSTINE IN PATIENTS AFFECTED BY RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA - B-MUD.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011838-10	Population

		09-011838-10-IT	
3524	NCT00882063	Piramal Enterprises Limited. 2015. WHO ICTRP: <i>Study To Evaluate Safety and Efficacy of P276-00 in Subjects With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00882063	Population
3525	2008-002768-32	Freistaat Bayern. 2020. WHO ICTRP: <i>A prospective phase I/II, one-arm, one-stage multi-center, open label study of lenalidomide in combination with pioglitazone, dexamethasone and metronomic low-dose chemotherapy with treosulfan in patients with relapsed or refractory or progressive multiple myeloma: Third-line therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002768-32-DE	Population
3526	NCT00871702	Washington University School of Medicine. 2015. WHO ICTRP: <i>Infusion of Genetically Modified T Cell for Post Transplant Patients With Relapsed Disease.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00871702	Population
3527	2008-001885-96	University of Leipzig. 2016. WHO ICTRP: <i>Treatment with Lenalidomide, Bendamustine and Prednisone (RBP) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma after Autologous Stem Cell Transplantation or Conventional Chemotherapy OSHO #077 - OSHO #077.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001885-96-DE	Population
3528	NCT00866138	AB Science. 2020. WHO ICTRP: <i>Masitinib in Relapse or Refractory Multiple Myeloma With t(4/14) Translocation Expressing or Not FGFR3.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866138	Population
3529	NCT00861965	Immunovative Therapies, Ltd.. 2020. WHO ICTRP: <i>Bioengineered Allogeneic Immune Cells (AlloStim) Not Requiring HLA Donor Match for Blood Cancers.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00861965	Population
3530	NCT00861510	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2020. WHO ICTRP: <i>A Pilot Study of the Safety and Activity of Escalating Doses of ON 01910.Na in Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma, Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Related Lymphoid Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00861510	Population
3531	NCT00857324 / 2008-000646-32	Tiziana Marangon. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of Vorinostat Plus Melphalan and Prednisone (Zmp) in Advanced, Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00857324	Population
3532	NCT00858234	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2021. WHO ICTRP: <i>Phase I Study of MK-0683 in Combination With Bortezomib in Participants With Multiple Myeloma (MK-0683-098).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00858234	Population

		234	
3533	NCT00856388	Roswell Park Cancer Institute. 2020. WHO ICTRP: <i>Fludarabine Phosphate, Melphalan, Total-Body Irradiation, Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorders.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00856388	Population
3534	NCT00849251	University of Washington. 2017. WHO ICTRP: <i>Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00849251	Population
3535	NCT00967343 / 2008-008198-73	Kiadis Pharma Netherlands B.V.. 2013. WHO ICTRP: <i>A multinational and multicentre clinical trial, in which researchers and participants are informed of applied treatment. This study compares the safety and efficacy of ATIR, donor lymphocytes deleted for T cells pertaining to the immune response in reaction to transplanted cells through the use of photosynthesis and light treatment before transferring them to patients receiving transplant from a related donor, sharing the same allele at a set of linked genes..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008198-73-DE	Population
3536	NCT00837200	Milton S. Hershey Medical Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Oncaspar/Doxil/Decadron in Patients With Refractory Lymphoid Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837200	Population
3537	NCT00833833	Celgene Corporation. 2017. WHO ICTRP: <i>MTD, Safety, and Efficacy of Pomalidomide (CC-4047) Alone or With Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833833	Population
3538	NCT00821301	Immune Control. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of Fluphenazine in Relapsed or Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00821301	Population
3539	NCT00821249	Pfizer. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of ARRY-520 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00821249	Population
3540	NCT00806065	CASI Pharmaceuticals, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of ENMD-2076 in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00806065	Population
3541	NCT00800059	Ottawa Hospital Research Institute. 2015. WHO ICTRP: <i>Total Marrow Irradiation & Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Myeloma.</i>	Population

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

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00800059	
3542	NCT00799461	Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium. 2015. WHO ICTRP: <i>Internet-Based Program With or Without Telephone-Based Problem-Solving Training in Helping Long-Term Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplant Cope With Late Complications.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00799461	Population
3543	NCT00795769	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Ondansetron in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795769	Population
3544	NCT00907452 / 2008-003486-58	Intergroupe Francophone du Myélome. 2017. WHO ICTRP: <i>Pharmacogenomic study to predict survival, best response and toxicity in newly diagnosed myeloma patients who are either 65 years of age or older treated with either a combination of melphalan-prednisone-thalidomide or lenalidomide-dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003486-58-BE	Population
3545	NCT00793572	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplant Followed by Donor Stem Cell Transplant and Bortezomib in Treating Patients With Newly Diagnosed High-Risk, Relapsed, or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00793572	Population
3546	NCT00792506 / 2008-001416-20	Italfarmaco. 2015. WHO ICTRP: <i>Phase II High Pulse Dose Clinical Trial of Orally Administered ITF2357 In Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00792506	Population
3547	NCT00790842	PrECOG, LLC.. 2020. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma and Kidney Dysfunction.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790842	Population
3548	NCT01168804	Wilhelminen Krebsforschung GmbH. 2013. WHO ICTRP: <i>Multicenter Phase II Study.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006421-13-AT	Population
3549	NCT00775502	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc. 2016. WHO ICTRP: <i>Phase 1/2 Study of Anti GM-2 Monoclonal Antibody To Treat Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775502	Population
3550	NCT00773838 / 2008-003753-33	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2016. WHO ICTRP: <i>Study of Vorinostat (MK0683), an HDAC Inhibitor, in Combination With Bortezomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (0683-095 AMJ).</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00773838	
3551	2007-007939-29	FONDAZIONE NEOPLASIE SANGUE ONLUS. 2022. WHO ICTRP: <i>A PHASE II, MULTI-CENTER, OPEN LABEL STUDY OF ORAL LBH589 PLUS MELPHALAN, PREDNISONE AND THALIDOMIDE (LB-MPT) IN ADVANCED, REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS. - LB-MPT.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007939-29-IT	Population
3552	NCT00773838 / 2008-003753-33	Merck & Co., Inc. 2019. WHO ICTRP: <i>Estudio abierto internacional multicéntrico de vorinostat (MK-0683) en combinación con bortezomib en pacientes con mieloma múltiple recidivante y resistente al tratamiento.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003753-33-ES	Population
3553	NCT00765102	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>Trial of Romidepsin and Bortezomib for Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00765102	Population
3554	2008-004165-26	FONDAZIONE NEOPLASIE SANGUE ONLUS. 2012. WHO ICTRP: <i>A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE II STUDY OF DASATINIB IN COMBINATION WITH MELPHALAN AND PREDNISONE (D-MP) IN ADVANCED, RELAPSED / REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS. - D-MP.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004165-26-IT	Population
3555	NCT00752518	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2015. WHO ICTRP: <i>A Japan Phase I/II Study of Bortezomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00752518	Population
3556	NTR1440	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)P/a HOVON Data CenterErasmus MC - Daniel den Hoed, Postbus 5201, 3008 AE Rotterdam, Tel: 010 7041560, Fax: 010 7041028. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase I/II trial of Lenalidomide plus Bortezomib combined with Dexamethasone in patients in 1st relapse or primary refractory after first line therapy for Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR1440	Population
3557	JPRN-UMIN000001347	Center for Supporting Hematology-Oncology Trial(C-SHOT). 2022. WHO ICTRP: <i>A clinical phase I study to define recommended dose of cyclophosphamide in combination with bortezomib and dexamethasone(C-BD) for relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001347	Population
3558	NCT00744354	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Vorinostat, Bortezomib, and Doxorubicin Hydrochloride Liposome in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i>	Population

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

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00744354	
3559	NCT00743288	Oncotherapeutics. 2017. WHO ICTRP: <i>Melphalan and Panobinostat (LBH589) for the Treatment of Patients With Recurrent Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00743288	Population
3560	NCT00813150 / 2008-003213-27	ORTHO BIOTECH, Division of JANSSEN-CILAG GmbH. 2014. WHO ICTRP: <i>Comparison of two strategies to treat refractory or relapsed Multiple Myeloma. All patients receive Bortezomib and Dexamethasone, one half receives additional Cyclophosphamide..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003213-27-DE	Population
3561	NCT00742560 / 2007-006677-83	AbbVie (prior sponsor, Abbott). 2020. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b/2, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00742560	Population
3562	NCT00741377 / 2008-000411-15	Novartis Pharmaceuticals. 2015. WHO ICTRP: <i>A Study to Assess BHQ880 in Combination With Zoledronic Acid in Relapsed or Refractory Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00741377	Population
3563	NCT02467010 / 2008-004822-17	University Medical Center. 2012. WHO ICTRP: <i>Bortezomib in combination with continuous low-dose oral cyclophosphamide and dexamethason followed by maintenance in primary refractory or relapsed bortezomib naïve multiple myeloma patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004822-17-NL	Population
3564	NCT00729638	Massachusetts General Hospital. 2015. WHO ICTRP: <i>RAD001 and Lenalidomide in the Treatment of Subjects With Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00729638	Population
3565	NCT00723359	Biotest Pharmaceuticals Corporation. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety and Dose Determining Study of BT062 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00723359	Population
3566	NCT00722566	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2017. WHO ICTRP: <i>A Study of Subcutaneous and Intravenous VELCADE in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00722566	Population
3567	NCT00721734	Amgen. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721734	Population

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

		734	
3568	NCT00719901	National Cancer Institute (NCI). 2017. WHO ICTRP: <i>Obatoclox and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00719901	Population
3569	NCT00718640	Janssen-Ortho Inc., Canada. 2017. WHO ICTRP: <i>An Efficacy and Safety Study of Bortezomib in Participants Previously Treated for Multiple Myeloma With Limited Kidney Function.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00718640	Population
3570	NCT00718601	Geron Corporation. 2016. WHO ICTRP: <i>Safety and Dose Study of GRN163L and Velcade to Treat Patients With Refractory or Relapsed Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00718601	Population
3571	ACTRN12608000336381	Immune System Therapeutics. 2020. WHO ICTRP: <i>An Open-label Phase I Study of the Safety and Efficacy of MDX-1097 in the Treatment of Previously Treated Kappa Light Chain Restricted Multiple Myeloma Patients with Stable Measurable Disease.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000336381	Population
3572	NCT00718419	Eli Lilly and Company. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study for Patients That Have Been Previously Been Treated in Waldenstrom's Macroglobulinemia or Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00718419	Population
3573	NCT00710528	Gilead Sciences. 2015. WHO ICTRP: <i>Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00710528	Population
3574	JPRN-UMIN000001213	Nagoya City University Hospital. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase II study of weekly irinotecan (CPT-11) for relapsed and/or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001213	Population
3575	NCT00708292 / 2007-006279-35	Novartis Pharmaceuticals. 2021. WHO ICTRP: <i>A Phase I-Ib/II Study to Determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) of AUY922 Alone and in Combination With Bortezomib, With or Without Dexamethasone, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00708292	Population
3576	NCT00706953	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.. 2015. WHO ICTRP: <i>A Study of Bortezomib and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Relapsed Multiple Myeloma Previously Treated With Bortezomib.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00706953	Population

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

		953	
3577	JPRN-UMIN000001210	Division of Medical Oncology, Hematology and Infectious Disease, Department of Medicine, Fukuoka University. 2022. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of Bortezomib in addition to Adriamycin and Intermediate-Dose Dexamethasone (iPAD) in Subjects with Relapse/Refractory Multiple Myeloma with Primary Therapies ; A Phase I/II, Multicentre, Open-Label, Single-Arm Study.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001210	Population
3578	NCT00697684	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2022. WHO ICTRP: <i>Reduced Intensity Conditioning With Clofarabine, Antithymocyte Globulin (ATG), Total Lymphoid Irradiation (TLI) Followed by Allogeneic Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00697684	Population
3579	NCT00693433	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Temsirolimus and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00693433	Population
3580	NCT00687674	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>Sorafenib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00687674	Population
3581	NCT00689507	Applied Molecular Evolution. 2015. WHO ICTRP: <i>A Phase I Safety Study of LY2127399 in Combination With Bortezomib.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00689507	Population
3582	NCT00689000	Chroma Therapeutics. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety and Anti-Disease Activity of CHR-2797 (Tosedostat) in Elderly and/or Treatment Refractory Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00689000	Population
3583	NCT00686556	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2017. WHO ICTRP: <i>Total Marrow Irradiation for Refractory Acute Leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686556	Population
3584	NCT00708292 / 2007-006279-35	Novartis Pharma Services AG. 2012. WHO ICTRP: <i>An open-label, multi-center, Phase I-Ib/II study of AUY922 administered as single agent and in combination with bortezomib with or without dexamethasone in adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006279-35-DE	Population
3585	NCT00792506 /	ITALFARMACO. 2012. WHO ICTRP: <i>Phase II High Pulse Dose Clinical Trial of Orally Administered ITF</i>	Population

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

	2008-001416-20	2357 <i>In Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ND.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001416-20-IT	
3586	NCT00675428	Biogen. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of Natalizumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00675428	Population
3587	NCT00664898	Genentech, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>A Study of the Safety and Pharmacology of SGN-40 Administered in Combination With Bortezomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00664898	Population
3588	NCT00664378	Gilead Sciences. 2020. WHO ICTRP: <i>Efficacy Study of CYT997 in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00664378	Population
3589	2008-000952-28	Janssen-Cilag International NV (JCI). 2012. WHO ICTRP: <i>An Open-label, Randomized Study of Subcutaneous and Intravenous VELCADE(r) in Subjects With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000952-28-DE	Population
3590	2008-000748-14	Eli Lilly and Company limited. 2022. WHO ICTRP: <i>An Open Label, Multicenter Phase 2 Study of Single-Agent Enzastaurin HCl in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia or Multiple Myeloma - N/A.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000748-14-FR	Population
3591	NCT00657488	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>Thalidomide 100 mg/Day Versus Thalidomide 400 mg/Day in Relapse Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00657488	Population
3592	NCT00652041	PETHEMA Foundation. 2015. WHO ICTRP: <i>Bortezomib/Adriamycine/Melfalan/Prednisone (VAMP)/Thalidomide/Cyclophosphamide/Dexamethasone (TaCyDex) or Bortezomib/Melfalan/Prednisone (V-MP)/TaCyDex in Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00652041	Population
3593	NCT00648739	Alexion Pharmaceuticals. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety and Dose Ranging Study of Samalizumab to Treat Relapsing or Refractory CLL or MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00648739	Population
3594	2008-001175-29	OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO. 2012. WHO ICTRP: <i>Phase II trial evaluating fotemustine (Muphoran) treatment in patients with refractory or relapsing multiple myeloma - ND.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001175-29	Population

		08-001175-29-IT	
3595	NCT00642954 / 2007-001033-34	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020. WHO ICTRP: <i>Vorinostat (MK-0683, SAHA [Suberoylanilide Hydroxamic Acid]) + Lenalidomide + Dexamethasone in Multiple Myeloma (MM) (MK-0683-074).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642954	Population
3596	2007-002533-37	HOVON Foundation. 2012. WHO ICTRP: <i>Phase I/II trial of Lenalidomide plus Bortezomib combined with Dexamethasone in elderly patients in 1st relapse or primary refractory after first line therapy for Multiple Myeloma - HOVON 86 MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002533-37-NL	Population
3597	NCT00635024	Mayo Clinic. 2017. WHO ICTRP: <i>Anti-thymocyte Globulin and Melphalan in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00635024	Population
3598	NCT00639002	Incyte Corporation. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study to Determine the Effect and Safety of an Oral Janus Kinase 2 (JAK2)-Inhibitor (Ruxolitinib; INBC018424) in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00639002	Population
3599	2007-006123-13	FONDAZIONE NEOPLASIE SANGUE ONLUS. 2022. WHO ICTRP: <i>A MULTICENTER, OPEN LABEL STUDY OF VELCADE, MELPHALAN AND PREDNISONE (VMP) IN RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS - ND.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006123-13-IT	Population
3600	NCT00636909	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Nonmyeloablative Allo SCT for the Treatment of Hematologic Disorders.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00636909	Population
3601	NCT00619684	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide in Treating Patients With Progressive or Recurrent Multiple Myeloma After a Donor Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00619684	Population
3602	NCT00618345	Mayo Clinic. 2015. WHO ICTRP: <i>Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00618345	Population
3603	CTRI/2008/091/00004 P276-00/15/07	Piramal Life Science. 2021. WHO ICTRP: <i>A clinical trial to study the safety and efficacy of a new compound P276-00 in the treatment of multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/00004	Population

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

3604	NCT00612716	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2020. WHO ICTRP: <i>Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Previously Treated Lymphoma, Multiple Myeloma, or Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00612716	Population
3605	NCT00609817	La Jolla Pharmaceutical Company. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy Study of GCS-100LE in the Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00609817	Population
3606	NCT00603447	Amgen. 2017. WHO ICTRP: <i>Phase 1b Multicenter Study of Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603447	Population
3607	NCT00594126	Geron Corporation. 2016. WHO ICTRP: <i>Safety and Dose Study of GRN163L Administered to Treat Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00594126	Population
3608	NCT00592579	CASI Pharmaceuticals, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Study With Panzem in Patients With Relapsed or Plateau Phase Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00592579	Population
3609	NCT00590603	Duke University. 2015. WHO ICTRP: <i>Trisenox, Ascorbic Acid and Bortezomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00590603	Population
3610	NCT00581919	University of Wisconsin, Madison. 2020. WHO ICTRP: <i>Ph 2 Bortezomib, Dexamethasone, + Doxorubicin With ALCAR for Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00581919	Population
3611	NCT00577668	University of Arkansas. 2015. WHO ICTRP: <i>A Pilot Study of the Combination of Melphalan, Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone (MEL-VTD).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00577668	Population
3612	NCT00577512	University of Arkansas. 2017. WHO ICTRP: <i>2006-32 Phase II Study of Rapidly Recycled High Dose DTPACE.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00577512	Population
3613	NCT00573391	University of Arkansas. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of Multiple Myeloma Patients Relapsing or Progressing After Autologous Transplantation on Total Therapy 2.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00573391	Population
3614	NCT00569868	University of Arkansas. 2017. WHO ICTRP: <i>UARK 2005-05, Coagulation-Related Effects of Velcade Treatment in</i>	Population

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

		<i>Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00569868	
3615	NCT00568880	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2020. WHO ICTRP: <i>Hydroxychloroquine and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00568880	Population
3616	NCT00567229	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide and Rituximab in Treating Patients With Recurrent and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00567229	Population
3617	NCT00560391	Bristol-Myers Squibb. 2017. WHO ICTRP: <i>Dasatinib in Combination With Revlimid (and Dexamethasone).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00560391	Population
3618	NCT00560352	Bristol-Myers Squibb. 2017. WHO ICTRP: <i>Safety Study of Dasatinib With Bortezomib (Velcade(r)) and Dexamethasone for Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00560352	Studienstatus
3619	ACTRN12607000584437 CCL07001	YM BioSciences Australia Pty Ltd. 2020. WHO ICTRP: <i>A Prospective, Single-Arm, Two-Stage, Open-Label, Phase II Trial of CYT997 in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000584437	Population
3620	NCT00558896	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>CC-4047 and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Amyloidosis.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558896	Population
3621	NCT00558675	Immunovative Therapies, Ltd.. 2020. WHO ICTRP: <i>A Phase I/II Study of Mis-Matched Immune Cells (AlloStim) in Patients With Advanced Hematological Malignancy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558675	Population
3622	NCT00555906 / 2010-022515-20	Pfizer. 2017. WHO ICTRP: <i>An Investigational Drug, Palbociclib (PD-0332991), Is Being Studied In Combination With Velcade And Dexamethasone In Patients With Multiple Myeloma. Patients Must Have Received Prior Treatment For Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00555906	Population
3623	NCT00908232 / 2007-001462-33	Janssen-Cilag International N.V.. 2012. WHO ICTRP: <i>A Phase 2, Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VELCADE(r) in combination with Dexamethasone or VELCADE(r) in combination with Dexamethasone and Cyclophosphamide or VELCADE(r) in combination with Dexamethasone and Lenalidomide in Subjects with</i>	Population

		<i>Multiple Myeloma who are Refractory to or Have Relapsed / progressed after Primary Therapy for Multiple Myeloma and have achieved stable disease after 4 cycles of VELCADE(r)/Dexamethasone therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001462-33-LT	
3624	NCT00555100	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety Study of Lenalidomide With and Without Dexamethasone in Japanese Subjects With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00555100	Population
3625	NCT00908232 / 2007-001462-33	Janssen-Cilag International N.V.. 2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 2, Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VELCADE(r) in combination with Dexamethasone or VELCADE(r) in combination with Dexamethasone and Cyclophosphamide or VELCADE(r) in combination with Dexamethasone and Lenalidomide in Subjects with Multiple Myeloma who are Refractory to or Have Relapsed / progressed after Primary Therapy for Multiple Myeloma and have achieved stable disease after 4 cycles of VELCADE(r)/Dexamethasone therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001462-33-FR	Population
3626	NCT00547404	Piramal Enterprises Limited. 2015. WHO ICTRP: <i>Phase I Study for Safety and Efficacy of P276-00 in Subjects With Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547404	Population
3627	NCT00545519	Washington University School of Medicine. 2015. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study Of Thymoglobulin In Patients With Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545519	Population
3628	2004-000565-34	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO". 2012. WHO ICTRP: <i>A PHASE II, MULTI-CENTRE, OPEN LABEL STUDY OF MELPHALAN, PREDNISONE, THALIDOMIDE AND BORTEZOMIB IN ADVANCED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000565-34-IT	Population
3629	NCT00538824	Weill Medical College of Cornell University. 2020. WHO ICTRP: <i>Phase II Study of Dexamethasone, Thalidomide and Lenalidomide for Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00538824	Population
3630	NCT00536601	Roswell Park Cancer Institute. 2020. WHO ICTRP: <i>High-Dose Chemotherapy With or Without Total-Body Irradiation Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid</i>	Population

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

		Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00536601	
3631	NCT00536575	SCRI Development Innovations, LLC. 2017. WHO ICTRP: <i>Sorafenib and Bortezomib Treatment for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00536575	Population
3632	NCT00534118	Roswell Park Cancer Institute. 2020. WHO ICTRP: <i>Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Recurrent or Persistent Hematologic Cancer After Donor Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00534118	Population
3633	NCT00530816	Amgen. 2017. WHO ICTRP: <i>Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530816	Population
3634	NCT00531284	Amgen. 2017. WHO ICTRP: <i>Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00531284	Population
3635	NCT00522392	National Cancer Institute (NCI). 2017. WHO ICTRP: <i>Bortezomib and Dexamethasone With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00522392	Population
3636	NCT00521430	Asan Medical Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Donor Stem Cell Transplant After Conditioning Therapy in Treating Patients With Hematologic Cancer, Recurrent or Metastatic Solid Tumor, or Other Disease.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00521430	Population
3637	NCT00516191	University of California, San Francisco. 2015. WHO ICTRP: <i>A Phase I/II Study of Liposomal Doxorubicin (Doxil)/Melphalan/Bortezomib (Velcade) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516191	Studienstatus
3638	NCT00514371	Bristol-Myers Squibb. 2015. WHO ICTRP: <i>A Study of Tanespimycin (KOS-953) in Patients With Relapsed-refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514371	Population
3639	NCT00514137	National Cancer Institute (NCI). 2017. WHO ICTRP: <i>Sunitinib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514137	Population
3640	NCT00511082	Otsuka Beijing Research Institute. 2015. WHO ICTRP:	Population

		<i>Phase I Study of OPB-31121 in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00511082	
3641	NCT00511238	Amgen. 2017. WHO ICTRP: <i>Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00511238	Population
3642	2006-002564-25	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI. 2012. WHO ICTRP: <i>A PHASE II MULTICENTER STUDY OF BORTEZOMIB, THALIDOMIDE, PEGHILATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN, DEXAMETHASONE (ThaDD-V) IN PATIENTS AFFECTED BY RELAPSED-REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA - ND.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002564-25-IT	Population
3643	2006-002588-22	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI. 2012. WHO ICTRP: <i>A phase II, multicenter study of etoposide, aracytin, dexamethasone and bortezomib in patients affected by relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with thalidomide - ND.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002588-22-IT	Population
3644	NCT00499577	University of Maryland Greenebaum Cancer Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Stem Cell Transplant, Chemotherapy, and Biological Therapy in Treating Patients With High-Risk or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00499577	Population
3645	NCT00499239	Gilead Sciences. 2015. WHO ICTRP: <i>A Trial of GS-9219 in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00499239	Population
3646	NCT00489203	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2021. WHO ICTRP: <i>Beclomethasone Dipropionate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00489203	Population
3647	NCT00483262	Dana-Farber Cancer Institute. 2017. WHO ICTRP: <i>Combination CCI-779 (Temsirrolimus) and Bortezomib (Velcade) in Relapsed and/or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00483262	Population
3648	NCT00482495	Mayo Clinic. 2015. WHO ICTRP: <i>Bevacizumab in</i>	Population

		<i>Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482495	
3649	NCT00482378	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>Samarium Sm 153 Lexidronam Pentasodium Combined With Zoledronic Acid or Pamidronate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Bone Pain.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482378	Population
3650	NCT00482261	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. 2015. WHO ICTRP: <i>A Study of Low Dose Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma in Patients at High Risk for Myelosuppression.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482261	Population
3651	NTR988	The study is conducted on the department of hematology in het University Medical Center Utrecht. The study is approved by the Medical Ethical Board of this same hospital.. 2022. WHO ICTRP: <i>High dose simvastatin combined with standard chemotherapy in patients with refractory Multiple Myeloma: a phase II study..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR988	Population
3652	NCT00602511 / 2007-001292-11	Nordic Myeloma Study Group. 2012. WHO ICTRP: <i>Talidomid vs Velcade vid melfalanrefraktärt myelom.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001292-11-SE	Population
3653	NCT00478075	Mayo Clinic. 2015. WHO ICTRP: <i>Samarium Sm 153 Lexidronam Pentasodium and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00478075	Population
3654	NCT00477815	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>Rituximab, Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Melphalan, and Autologous Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00477815	Population
3655	NCT00474929	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>Sorafenib and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00474929	Population
3656	NCT00473590	Genentech, Inc. 2017. WHO ICTRP: <i>A Study of Bevacizumab in Combination With Bortezomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (AMBER).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00473590	Population
3657	NCT00470093	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2020. WHO ICTRP: <i>Interferon Alfa and Interleukin-6 in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00470093	Population

		093	
3658	NCT00464178	Hackensack Meridian Health. 2022. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Bevacizumab and Bortezomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00464178	Population
3659	NCT00461045	Triphase Research and Development I Corporation. 2017. WHO ICTRP: <i>Phase 2 Clinical Trial of NPI-0052 in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00461045	Population
3660	NTR949	UMC Utrecht, afdeling hematologie. 2022. WHO ICTRP: <i>Bortezomib therapy combined with donor lymphocyte infusion in patients with relapsed Multiple Myeloma following allogeneic stem cell transplantation.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR949	Population
3661	NCT00457782	Kyowa Hakko Kirin UK, Ltd.. 2015. WHO ICTRP: <i>A Phase I Safety, PK and PD Study of KW-2478 in Patients With Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukaemia or B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00457782	Population
3662	NCT00452569	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>Efficacy and Safety Study of 3 Thalidomide Doses for the Treatment of Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00452569	Population
3663	NCT00450814	Mayo Clinic. 2020. WHO ICTRP: <i>Vaccine Therapy With or Without Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00450814	Population
3664	2006-007087-28	FONDAZIONE NEOPLASIE SANGUE ONLUS. 2012. WHO ICTRP: <i>A PHASE II, MULTI-CENTER, OPEN LABEL STUDY OF LENALIDOMIDE, MELPHALAN, PREDNISONE AND THALIDOMIDE R-MPT IN ADVANCED, RELAPSED, REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS. - R.MPT.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-007087-28-IT	Population
3665	NCT00445666	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Treating Patients With Persistent or Recurrent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Hodgkin's Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia or Multiple Myeloma After a Previous Donor Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00445666	Population
3666	NCT00445484	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide and Vaccine Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00445484	
3667	NCT00445692	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide, Dexamethasone, and Clarithromycin in Treating Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00445692	Population
3668	NCT00445068	Novartis Pharmaceuticals. 2020. WHO ICTRP: <i>Efficacy and Safety of LBH589B in Adult Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00445068	Population
3669	NCT00019097	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Vaccine Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00019097	Population
3670	NCT00440635	Janssen-Cilag International NV. 2015. WHO ICTRP: <i>Expanded Access Protocol (EAP) to Provide Bortezomib to Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 2 Previous Lines of Therapy and Are Refractory to or Have Relapsed After Their Last Therapy for Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00440635	Population
3671	NCT00437034	National Cancer Institute (NCI). 2017. WHO ICTRP: <i>Aflibercept for Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00437034	Population
3672	NCT00431990	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. 2015. WHO ICTRP: <i>A Phase I/II Trial of Romidepsin (Depsipeptide) and Bortezomib in Patients With Relapsed Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00431990	Population
3673	NCT00431340	Onxeo. 2015. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Belinostat in Combination With Bortezomib in Patients With Relapsed, Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00431340	Population
3674	NCT00429949	Washington University School of Medicine. 2017. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Dasatinib in the Treatment of Relapsed or Plateau Phase Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00429949	Population
3675	2006-004087-31	Novartis Pharma Services AG. 2013. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study Of Oral LBH589 In Adult Patients With Multiple Myeloma Who Have Received At Least Two Prior Lines Of Therapy And Whose Disease Is Refractory To The Most Recent Line Of Therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004087-31-DE	Population

3676	NCT00747877 / 2006-005890-24	The Leeds Teaching Hospitals NHS Trust (UK). 2022. WHO ICTRP: <i>A phase III study to determine the role of a second autologous stem cell transplant as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma following prior high dose chemotherapy and autologous stem cell rescue.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN60123120	Population
3677	NCT00424047	Celgene. 2017. WHO ICTRP: <i>A Study of CC-5013 Plus Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone in Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00424047	Population
3678	NCT00508209 / 2006-007022-64	Rigshospitalet. 2012. WHO ICTRP: <i>Phase II study of bortezomib-dexametason and high-dose melphalan in patients relapsing after high-dose melphalan with autologous stem cell support.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-007022-64-DK	Population
3679	NCT00415064	AEterna Zentaris. 2015. WHO ICTRP: <i>Phase I Study of Perifosine + Lenalidomide and Dexamethasone for Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415064	Population
3680	NCT00412919	Bayside Health. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of Azacitidine to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00412919	Population
3681	2006-002675-41	Universitaetsklinikum Schleswig-Holstein. 2012. WHO ICTRP: <i>A non-randomised, multi-center Phase I/II trial of safety, tolerability and efficacy of Everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002675-41-DE	Population
3682	NCT00410605	National Cancer Institute (NCI). 2017. WHO ICTRP: <i>Bevacizumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Stage II or III Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00410605	Population
3683	NCT00408681	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Lithium Carbonate in Treating Patients With Acute Intestinal Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) After Donor Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00408681	Population
3684	NCT00406978	Silvio Aime. 2016. WHO ICTRP: <i>Melphalan, Prednisone, Thalidomide and Defibrotide in Relapsed Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00406978	Population
3685	JPRN-	Zenyaku Kogyo Co., Ltd.. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase II</i>	Population

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

	UMIN000000531 JapicCTI-060246	<i>study of rituximab in refractory or relapsed patients with multiple myeloma expressing CD20.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000531	
3686	NCT00401843 / 2006-001904-36	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: <i>A Study of the Safety and Efficacy of CNTO 328 and Bortezomib to Bortezomib Alone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00401843	Population
3687	NCT00478777 / 2006-004532-73	Celgene International Sàrl. 2012. WHO ICTRP: <i>A MULTICENTER, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL EXPANDED ACCESS PROGRAM FOR LENALIDOMIDE PLUS DEXAMETHASONE IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH MULTIPLE MYELOMA - CC-5013-MM-019.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004532-73-DE	Population
3688	NCT00401011	AEterna Zentaris. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety & Efficacy Study of Perifosine + Bortezomib +/- Dexamethasone for Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00401011	Population
3689	NCT00399867	Ludwig-Maximilians - University of Munich. 2015. WHO ICTRP: <i>Simvastatin as Inhibitor of Cell Adhesion Mediated Drug Resistance in Patients With Refractory Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00399867	Population
3690	NCT00398515	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide and Temsirolimus in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00398515	Population
3691	NCT00389701	Sparrow Regional Cancer Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Relapsed or Has Not Responded to Treatment.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00389701	Population
3692	2006-005007-34	UMCU. 2012. WHO ICTRP: <i>Bortezomib re-induction therapy combined with donor lymphocyte infusion in patients with relapsed Multiple Myeloma following allogeneic stem cell transplantation.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005007-34-NL	Population
3693	ISRCTN8196853 3 EMMA-1	University of Cologne (Germany). 2015. WHO ICTRP: <i>Phase II study of cetuximab for the treatment of refractory or relapsed multiple myeloma Erbitux for Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN81968533	Intervention

3694	NCT00378209	Dana-Farber Cancer Institute. 2017. WHO ICTRP: <i>Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Combination Therapy for Patients With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00378209	Population
3695	NCT00375791	AEterna Zentaris. 2020. WHO ICTRP: <i>Efficacy of Perifosine Alone and in Combination With Dexamethasone for Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00375791	Population
3696	NCT00368121	Prof. Dr. Andreas Engert. 2015. WHO ICTRP: <i>EMMA-1 (Erbix for Multiple Myeloma).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368121	Population
3697	NCT00361088	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2015. WHO ICTRP: <i>A Combination of Zarnestra With Velcade for Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00361088	Population
3698	NCT00358020	University of Turin, Italy. 2015. WHO ICTRP: <i>Melphalan, Prednisone, Thalidomide And Bortezomib In Advanced And Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00358020	Population
3699	2005-006024-11	University hospital of Bonn. 2012. WHO ICTRP: <i>Prospective, open label, multi center phase II clinical trial of oral BAY 43-9006 (Sorafenib) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma - not applicable.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006024-11-DE	Population
3700	NCT00352742	Attenuon. 2015. WHO ICTRP: <i>A Study of ATN-224 and Bortezomib in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00352742	Population
3701	NCT00420849 / 2006-002517-12	Celgene International Sàrl. 2012. WHO ICTRP: <i>A multicenter, single-arm, open-label safety study of lenalidomide plus dexamethasone in previously treated subjects with Multiple Myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002517-12-AT	Population
3702	NCT00402181 / 2006-001897-26	Centocor B.V.. 2012. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Multicenter Study of CNTO 328 (Anti Interleukin 6 Monoclonal Antibody) in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - C0328T05 in relapsed/refractory MM patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001897-26-NL	Population
3703	NCT00401843 / 2006-001904-36	Centocor B.V.. 2020. WHO ICTRP: <i>A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Comparing the Combination of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and Velcade(r) versus Velcade</i>	Population

		<i>alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001904-36-NL	
3704	2005-004624-38	Janssen-Cilag EMEA Medical Affairs. 2012. WHO ICTRP: <i>A Phase II, Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Velcade(r) added to Thalidomide-Dexamethasone Standard Treatment in Subjects with Multiple Myeloma who are Refractory to or Have Relapsed after Primary Therapy for Multiple Myeloma - Velcade added to Thal-Dex in 2nd line multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004624-38-FI	Population
3705	NCT00441168 / 2006-001709-27	Janssen-Cilag International N.V.. 2012. WHO ICTRP: <i>A Phase 2, Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Velcade(r) when added to Adriamycin-Dexamethasone Treatment versus Vincristine-Adriamycin-Dexamethasone Standard Treatment in Subjects with Multiple Myeloma who are Refractory to or Have Relapsed after Primary Therapy for Multiple Myeloma. - PAD versus VAD in 2nd line multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001709-27-LT	Population
3706	NCT00346255	ImmunoGen, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>BB-10901 in Treating Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00346255	Population
3707	NCT00343798	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2015. WHO ICTRP: <i>A Pilot Study to Evaluate the Co-Infusion of Ex Vivo Expanded Cord Blood Cells With an Unmanipulated Cord Blood Unit in Patients Undergoing Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00343798	Population
3708	NCT00074490	National Cancer Institute (NCI). 2020. WHO ICTRP: <i>Donor Stem Cell Transplant With No or Low-Intensity Chemotherapy Using Sirolimus and Treated Immune Cells to Treat Blood and Lymph Cancers.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00074490	Population
3709	NCT00335647	Immune Control. 2015. WHO ICTRP: <i>Fluphenazine in Treating Patients With Refractory Advanced Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00335647	Population
3710	NCT00334932	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Doxorubicin Hydrochloride Liposome, Melphalan, and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Stage I, Stage II, or Stage III Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00334932	Population

		932	
3711	NCT00327249	AmpliMed Corporation. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy Study of Imexon for Treatment of Multiple Myeloma Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00327249	Population
3712	NCT00319865	Korean Multiple Myeloma Working Party. 2015. WHO ICTRP: <i>PAD Combination Therapy Followed by Thal/Dex for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00319865	Population
3713	NCT00317798	University of Rochester. 2015. WHO ICTRP: <i>Antithymocyte Globulin and Sirolimus in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00317798	Population
3714	2005-005612-24	University of Cologne. 2020. WHO ICTRP: <i>PHASE II STUDY OF CETUXIMAB FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY OR RELAPSED MULTIPLE MYELOMA EMMA-1 (ERBITUX FOR MULTIPLE MYELOMA) - EMMA-1.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005612-24-DE	Population
3715	NCT00316940	Oncotherapeutics. 2015. WHO ICTRP: <i>Samarium 153 and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00316940	Population
3716	NCT00315757	Human Genome Sciences Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of Mapatumumab in Combination With Bortezomib (Velcade) and Bortezomib Alone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00315757	Population
3717	JPRN-C000000403	Hyogo College of Medicine. 2022. WHO ICTRP: <i>HLA2-3 antigen mismatched stem cell transplantation from related donor.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000403	Population
3718	NCT00310024	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Vorinostat and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00310024	Population
3719	NCT00309842	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2020. WHO ICTRP: <i>Myeloablative Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematological Diseases.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00309842	Population
3720	NCT00307086	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2017. WHO ICTRP: <i>Bortezomib Followed by High-Dose Melphalan and Bortezomib as Conditioning Regimen for</i>	Population

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

		<i>Tandem Stem Cell Transplants.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00307086	
3721	NCT00304590	Symphony Evolution, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of XL999 in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00304590	Population
3722	NCT00303797	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Sorafenib and Bortezomib in Treating Patients With Advanced Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00303797	Population
3723	NCT00306813	University of Wuerzburg. 2015. WHO ICTRP: <i>Evaluation of Lenalidomide, Doxorubicin and Dexamethasone (RAD) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00306813	Population
3724	NCT00293111	Cephalon. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of SDX-101 (R-Etodolac) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00293111	Population
3725	2005-004955-36	Chroma Therapeutics Ltd.. 2019. WHO ICTRP: <i>A Phase I-II Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Anti-Disease Activity of the Aminopeptidase Inhibitor, CHR-2797, in Elderly and/or Treatment Refractory Patients with Acute Myeloid Leukaemia or Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004955-36-GB	Population
3726	2006-000026-31	Roche Austria GmbH. 2012. WHO ICTRP: <i>Bevacizumab as treatment for patients with relapsed/refractory multiple myeloma - Avastin in MM.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000026-31-AT	Population
3727	2005-004937-16	Celgene International Sarl. 2012. WHO ICTRP: <i>Randomised, Controlled, Open-Label, Multi-Centre Comparison of Thalidomide Versus High-Dose Dexamethasone for the Treatment of Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004937-16-DE	Population
3728	NCT00259740	Amgen. 2017. WHO ICTRP: <i>Open-Label, Phase 2, Proof of Concept Study in Multiple Myeloma - Denosumab.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00259740	Population
3729	NCT00258245	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2015. WHO ICTRP: <i>Arsenic Trioxide and Ascorbic Acid Combined With Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00258245	Population

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

		245	
3730	NCT00258206	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Rituximab and Cyclophosphamide in Treating Patients With High Risk, Refractory, or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00258206	Population
3731	NCT00258258	Roswell Park Cancer Institute. 2015. WHO ICTRP: <i>Paricalcitol and Zoledronate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Other Plasma Cell Disorders.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00258258	Population
3732	NCT00256880	GlaxoSmithKline. 2017. WHO ICTRP: <i>Pazopanib (GW786034) In Subjects With Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00256880	Population
3733	NCT00256776 / 2005-001628-35	European Group for Blood and Marrow Transplantation. 2015. WHO ICTRP: <i>MMVAR - Velcade: Study of Velcade for the Treatment of Myeloma Patients After Autologous Transplantation.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00256776	Population
3734	NCT00253578	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Sorafenib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00253578	Population
3735	NCT00248430	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Donor White Blood Cell Infusions and Interleukin-2 in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed Advanced Lymphoid Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00248430	Population
3736	2005-003293-25	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO". 2012. WHO ICTRP: <i>A PHASE II, MULTI-CENTER, OPEN LABEL STUDY OF MELPHALAN, PREDNISONE, THALIDOMIDE AND DEFIBROTIDE IN ADVANCED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003293-25-IT	Population
3737	NCT00243763	Novartis. 2015. WHO ICTRP: <i>TKI258 in Subjects With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00243763	Population
3738	NCT00243035	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Tipifarnib and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00243035	Population

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

		035	
3739	NCT00241371	Washington University School of Medicine. 2015. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Clofarabine in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00241371	Population
3740	NCT00237627	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Doxorubicin Hydrochloride Liposome and Bortezomib in Treating Patients With Refractory Hematologic Cancer or Malignant Solid Tumor or Metastatic Breast Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00237627	Population
3741	NCT00231166	Novartis Pharmaceuticals. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety, Efficacy, Dose-finding Study of a Monoclonal Antibody in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00231166	Population
3742	NCT00229203	PharmaMar. 2017. WHO ICTRP: <i>A Study of Aplidin (Plitidepsin) 3 h iv in Subjects With Relapsing or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00229203	Population
3743	2005-003843-30	ORTHO BIOTECH, Division of JANSSEN-CILAG GmbH. 2014. WHO ICTRP: <i>Bortezomib and Bendamustine in the Treatment of Refractory/Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003843-30-DE	Population
3744	NCT00227682	OHSU Knight Cancer Institute. 2015. WHO ICTRP: <i>Arsenic Trioxide, Thalidomide, Dexamethasone, and Ascorbic Acid in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00227682	Population
3745	NCT00217438	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Melphalan and Amifostine Followed By One or Two Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplants and Maintenance Therapy in Treating Patients With Stage II-III Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00217438	Population
3746	NCT00182663	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Thalidomide, Dexamethasone, and Clarithromycin in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00182663	Studienstatus
3747	NCT00216697	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2015. WHO ICTRP: <i>An Extension Study to Provide Bortezomib to Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Previously Participated in a Bortezomib Phase I/II Study and Who May Benefit From Re-Treatment With or Continuation of</i>	Population

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

		<i>Bortezomib Therapy.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00216697	
3748	NCT00179647	Celgene Corporation. 2017. WHO ICTRP: <i>Expanded Access Program: Lenalidomide With or Without Dexamethasone In Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00179647	Population
3749	NCT00176475	University of Medicine and Dentistry of New Jersey. 2015. WHO ICTRP: <i>Irradiated Donor Lymphocytes and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoproliferative Disease.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00176475	Population
3750	NCT00193544	SCRI Development Innovations, LLC. 2015. WHO ICTRP: <i>Arsenic Trioxide and Thalidomide in the Treatment of Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00193544	Population
3751	NCT00193557	SCRI Development Innovations, LLC. 2015. WHO ICTRP: <i>Weekly Bortezomib (Velcade) in the Treatment of Patients With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00193557	Population
3752	JPRN-C000000168 C-SHOT0403	Nagoya BMT Group. 2022. WHO ICTRP: <i>Phase I study of non-myeloablative conditioning regimen of Fludarabine/melphalan for hematopoietic stemcell transplantation from HLA matched sibling donors in patient with multiple myeloma that refractory or relapsed for autologous stem cell transplantation (C-SHOT0403).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000168	Population
3753	NCT00153933	Dana-Farber Cancer Institute. 2016. WHO ICTRP: <i>Bortezomib in Combination With CC-5013 in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00153933	Population
3754	2005-000292-17	OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO. 2012. WHO ICTRP: <i>A randomized study on the use of thalidomide administered either in a continually route or in cycles in association with high dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed multiple myeloma..</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000292-17-IT	Population
3755	NCT00128921	University of Arkansas. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of Velcade(r) and Bone Formation in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00128921	Population
3756	NCT00124605	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Arsenic Trioxide and Pamidronate in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Multiple Myeloma.</i>	Population

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00124605	
3757	NCT00124579	Southwest Oncology Group. 2020. WHO ICTRP: <i>S0417 Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00124579	Population
3758	NCT00118170	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Sorafenib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Non-Hodgkin's Lymphoma With or Without Impaired Liver or Kidney Function.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00118170	Population
3759	NCT00118352	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation Followed by Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00118352	Population
3760	NCT00114101	National Cancer Institute (NCI). 2022. WHO ICTRP: <i>Lenalidomide in Treating Patients With Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00114101	Population
3761	NCT00113204	Infinity Pharmaceuticals, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety Study of IPI-504 in Patients With Relapsed and Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00113204	Population
3762	NCT00112723	National Cancer Institute (NCI). 2017. WHO ICTRP: <i>Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00112723	Population
3763	NCT00112593	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Fludarabine and Total-Body Irradiation Followed By Donor Stem Cell Transplant and Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating HIV-Positive Patients With or Without Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00112593	Population
3764	NCT00112827	City of Hope Medical Center. 2021. WHO ICTRP: <i>Melphalan and Radiation Therapy Followed By Lenalidomide in Treating Patients Who Are Undergoing Autologous Stem Cell Transplant for Stage I, Stage II, or Stage III Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00112827	Population
3765	NCT00112879	The Cleveland Clinic. 2015. WHO ICTRP: <i>Arsenic Trioxide, Ascorbic Acid, Dexamethasone, and</i>	Population

		<i>Thalidomide in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00112879	
3766	NCT00111748	University of Arkansas. 2015. WHO ICTRP: <i>UARK 2005-01 Study of Velcade, Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) With or Without Adriamycin(r) in Relapsed/Refractory Patients.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00111748	Population
3767	NCT00814541 / 2005-000395-41	All Ireland co-operative Oncology Research Group. 2012. WHO ICTRP: <i>Phase II Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Combination Therapy with Velcade? (Bortezomib), Adriamycin, and Dexamethasone (PAD) as Therapy for Patients with relapsed or refractory Multiple Myeloma - PAD Protocol.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000395-41-GB	Population
3768	NCT00104650	Amgen. 2017. WHO ICTRP: <i>Study of AMG 162 in Subjects With Advanced Cancer Currently Being Treated With Intravenous (IV) Bisphosphonates.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00104650	Population
3769	NCT00104923	California Cancer Consortium. 2017. WHO ICTRP: <i>Fenretinide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Hematologic Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00104923	Population
3770	NCT00096837	Pharmacyclics. 2015. WHO ICTRP: <i>A Study of Motexafin Gadolinium for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00096837	Population
3771	NCT00095680	Scios, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>Extension Study of the Efficacy and Safety of Oral SCIO-469 in Relapsed, Refractory Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00095680	Population
3772	NCT00103506 / 2004-001842-34	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development. 2014. WHO ICTRP: <i>A Randomized Controlled Study of DOXIL/CAELYX (doxorubicin HCL liposome injection) and VELCADE (bortezomib) or VELCADE Monotherapy for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma - doxil/caelyx plus velcade versus velcade alone in relapse multiple myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001842-34-AT	Population
3773	2004-001178-13	Janssen-Cilag, div.Johnson and Johnson s.r.o.. 2022. WHO ICTRP: <i>An International Single-Arm Protocol to Provide Expanded Access to VELCADE(TM) for Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least Two Previous Lines of Therapy and are Refractory to or Have Relapsed After Their Last Therapy for Multiple Myeloma - Expanded Access Program to VELCADE(TM) (EAP).</i>	Population

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

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001178-13-CZ	
3774	NCT00093028	University of Arkansas. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of Bortezomib and Revlimid(tm) for Patients Relapsing or Progressing on Total Therapy II.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00093028	Population
3775	NCT00091624	Celgene Corporation. 2016. WHO ICTRP: <i>A Study of Doxil, Vincristine and Decadron (DvD) +/- CC-5013 in Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00091624	Population
3776	NCT00089453	University of Arkansas. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of KIR-Ligand Mismatched Haplo-Identical Natural Killer Cells Transfused Before Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089453	Population
3777	NCT00089011	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089011	Population
3778	NCT00087867	Scios, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of Oral SCIO-469 in Relapsed, Refractory Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087867	Population
3779	NCT00086216	Callisto Pharmaceuticals. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of Atiprimod for Patients With Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086216	Population
3780	NCT00085345	Oncotherapeutics. 2015. WHO ICTRP: <i>Melphalan, Arsenic Trioxide, and Ascorbic Acid in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085345	Population
3781	NCT00083876	University of Arkansas. 2015. WHO ICTRP: <i>D.T. PACE Versus High Dose Melphalan and Autologous Transplant in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00083876	Population
3782	NCT00083564	Poniard Pharmaceuticals. 2015. WHO ICTRP: <i>Study Comparing STR (Skeletal Targeted Radiotherapy) Plus Melphalan to Melphalan Alone, With Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00083564	Population
3783	NCT00083460	University of Arkansas. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of Combination PS-341 and Thalidomide in Multiple</i>	Population

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

		<i>Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00083460	
3784	NCT00081757	University of Arkansas. 2015. WHO ICTRP: <i>An Open Protocol for the Compassionate Use of Thalidomide.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00081757	Population
3785	NCT00080405	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>Repeat-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bortezomib in Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00080405	Population
3786	NCT00079716	Seattle Genetics, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>Study of SGN-40 in Patients With Refractory or Recurrent Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079716	Population
3787	NCT00079456	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Temsirolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079456	Population
3788	NCT00078858	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Mycophenolate Mofetil and Cyclosporine in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies or Metastatic Kidney Cancer Undergoing Donor Stem Cell Transplant.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00078858	Population
3789	NCT00075608	Boston Medical Center. 2017. WHO ICTRP: <i>2nd Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Persistent/Recurrent (AL) Amyloidosis.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00075608	Population
3790	NCT00066638	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>FR901228 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00066638	Population
3791	NCT00065351	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>Safety and Efficacy of Single-agent CC-5013 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00065351	Population
3792	NCT00063791	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>A Study to Assess Two Different Strategies of Combining Dexamethasone and VELCADE.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00063791	Population
3793	NCT00063726	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>A Study of PS-341 Given to Patients With Multiple Myeloma</i>	Population

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

		<i>Who Experienced Progressive Disease After Receiving Dexamethasone in M34101-039.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00063726	
3794	NCT00060632	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety Study of Ridaforolimus in Patients With Advanced, Refractory or Recurrent Malignancies (MK-8669-001 AM5)(COMPLETED).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060632	Population
3795	NCT00060645	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety Study of AP23573 in Patients With Advanced, Refractory or Recurrent Malignancies (8669-013)(COMPLETED).</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060645	Population
3796	NCT00060203	Case Comprehensive Cancer Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Brostallicin in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060203	Population
3797	NCT00060372	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Ipilimumab After Allogeneic Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Progressive Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060372	Population
3798	NCT00056160	Celgene. 2017. WHO ICTRP: <i>CC-5013 Plus Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone in Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00056160	Population
3799	NCT00054483	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Bortezomib in Treating Patients With Advanced Cancer and Kidney Dysfunction.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00054483	Population
3800	NCT00054353	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Reduced-Intensity Conditioning Followed By Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00054353	Population
3801	NCT00053196	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2016. WHO ICTRP: <i>Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed Hematologic Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00053196	Population
3802	NCT00051116	Celgene Corporation. 2015. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Continuous Versus Syncopated Dosing of CC-5013 for the Treatment of Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00051116	Population
3803	NCT00050687	Titan Pharmaceuticals. 2015. WHO ICTRP: <i>Safety and</i>	Population

		<i>Pharmacokinetics of Orally Administered Gallium Maltolate in Various Refractory Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050687	
3804	NCT00049504	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Haploidentical Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00049504	Population
3805	NCT00049374	University of Maryland, Baltimore. 2020. WHO ICTRP: <i>Oblimersen, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00049374	Population
3806	NCT00048230	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2015. WHO ICTRP: <i>PS-341 (VELCADE(tm)) Versus High-Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00048230	Population
3807	NCT00047788	Genzyme, a Sanofi Company. 2016. WHO ICTRP: <i>Efficacy Study of ZD6474 to Treat Multiple Myeloma Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00047788	Population
3808	NCT00047203	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00047203	Population
3809	NCT00044018	Celgene. 2020. WHO ICTRP: <i>CDC-501 Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00044018	Population
3810	NCT00040846	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Low-Dose Total Body Irradiation Before Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematological Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00040846	Population
3811	NCT00028821	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>2-Methoxyestradiol in Treating Patients With Advanced Solid Tumors.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00028821	Population
3812	NCT00027820	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Total-Body Irradiation and Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00027820	Population

		820	
3813	NCT00025415	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Imatinib Mesylate in Treating Patients With Advanced Cancer and Liver Dysfunction.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025415	Population
3814	NCT00022607	California Cancer Consortium. 2015. WHO ICTRP: <i>Bevacizumab With or Without Thalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00022607	Population
3815	NCT00022282	AEterna Zentaris. 2015. WHO ICTRP: <i>AE-941 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00022282	Population
3816	NCT00017602	Genta Incorporated. 2015. WHO ICTRP: <i>Dexamethasone With or Without Oblimersen in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00017602	Population
3817	NCT00017069	CTI BioPharma. 2020. WHO ICTRP: <i>Arsenic Trioxide and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Stage II or Stage III Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00017069	Population
3818	NCT00015925	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2015. WHO ICTRP: <i>MS-275 in Treating Patients With Hematologic Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00015925	Population
3819	NCT00014235	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Fludarabine Phosphate and Total-Body Radiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant and Immunosuppression in Treating Patients With Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00014235	Population
3820	NCT00006244	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017. WHO ICTRP: <i>Melphalan, Peripheral Stem Cell Transplantation, and Interleukin-2 Followed by Interferon Alfa in Treating Patients With Advanced Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006244	Population
3821	NCT00006251	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total-Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant Followed by Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Hematopoietic Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006251	Population

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

3822	NCT00002818	Virginia Commonwealth University. 2015. WHO ICTRP: <i>High-Dose Cytarabine Plus Deoxycytidine in Treating With Acute Myelogenous Leukemia or Other Hematologic Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002818	Population
3823	NCT00006013	Fox Chase Cancer Center. 2015. WHO ICTRP: <i>SU5416 in Treating Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006013	Population
3824	NCT00006021	University of Miami. 2017. WHO ICTRP: <i>Arsenic Trioxide Plus Vitamin C in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006021	Population
3825	NCT00005946	University of Maryland, Baltimore. 2020. WHO ICTRP: <i>Chemotherapy Plus Donor White Blood Cell Infusion in Treating Patients With Relapsed Hematologic Cancer Following Donor Peripheral Stem Cell Transplantation.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005946	Population
3826	NCT00005834	Southwest Oncology Group. 2015. WHO ICTRP: <i>S9922 Combination Chemo Plus Filgrastim With or Without Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005834	Population
3827	NCT00005799	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005799	Population
3828	NCT00004902	Northwestern University. 2015. WHO ICTRP: <i>Tocladesine in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004902	Population
3829	NCT00004058	University of Medicine and Dentistry of New Jersey. 2015. WHO ICTRP: <i>12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Disorder.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004058	Population
3830	NCT00002907	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2015. WHO ICTRP: <i>Bryostatins in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002907	Population
3831	NCT00002652	University of Arkansas. 2015. WHO ICTRP: <i>Suramin in Treating Patients With Refractory or Relapsed Multiple</i>	Population

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

		<i>Myeloma or Castleman's Disease.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002652	
3832	NCT00002878	Eastern Cooperative Oncology Group. 2015. WHO ICTRP: <i>Combination Chemotherapy With or Without PSC 833 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002878	Population
3833	NCT00002552	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2015. WHO ICTRP: <i>Chemotherapy Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma, Hodgkin's Disease, or Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002552	Population
3834	NCT00003166	National Cancer Institute (NCI). 2015. WHO ICTRP: <i>Bryostatatin and Vincristine in B-Cell Malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003166	Population
3835	NCT00003406	Cancer Treatment Centers of America. 2015. WHO ICTRP: <i>Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003406	Population
3836	NCT00003603	Riverside Haematology Group. 2015. WHO ICTRP: <i>Chemotherapy Plus Steroid Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003603	Population
3837	NCT00003887	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed Cancer After Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003887	Population
3838	NCT00003885	Our Lady of Mercy Medical Center Comprehensive Cancer Center. 2015. WHO ICTRP: <i>Arsenic Trioxide in Treating Patients With Recurrent or Refractory Acute Leukemia, Chronic Myeloide Leukemia, Myelodysplasia, Lymphoma, or Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003885	Population
3839	NCT00002630	Mayo Clinic. 2015. WHO ICTRP: <i>High-Dose Melphalan, Total-Body Irradiation, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma in First Relapse.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002630	Population
3840	NCT00003954	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Melphalan and Stem Cell Transplant Before Total-Body Irradiation and Donor Stem Cell Transplant</i>	Population

		<i>in Treating Patients With Stage I-III Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003954	
3841	NCT00003153	Eastern Cooperative Oncology Group. 2020. WHO ICTRP: <i>Biological Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Recurred Following Bone Marrow Transplantation.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003153	Population
3842	NCT00003196	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: <i>Low-Dose Total Body Irradiation and Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant Followed by Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Multiple Myeloma.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003196	Population
3843	NCT00002787	Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium. 2020. WHO ICTRP: <i>Vaccine Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma Who Have Undergone Stem Cell Transplantation.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002787	Population
3844	JPRN-JapicCTI-111478	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.. 2019. WHO ICTRP: <i>Phase I study of OPB-51602 in patients with hematologic malignancies.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111478	Population
3845	JPRN-JapicCTI-121748	Yakult Honsha Co., Ltd.. 2019. WHO ICTRP: <i>Phase I trial of YHI-1003 plus Bortezomib and Dexamethasone.</i> https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121748	Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3.1.50 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten CARTITUDE-1

Tabelle 4-180 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 CARTITUDE-1

Tabelle 4-180 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

CARTITUDE-1

Tabelle 4-180 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CARTITUDE-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel</p> <p>Eine Phase 1b-2, Open-Label-Studie zu JNJ-68284528, einer chimären Antigen Rezeptor T-Zell (CAR-T) Therapie, zielgerichtet gegen das B-Zell-Reifungsantigen bei Patienten mit rezidivem oder refraktären Multiplen Myelom (CARTITUDE-1)</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Im Phase 1b Teil der Studie sollen mittels initial gestaffelter Dosierungsstrategie Sicherheit und Dosierung von JNJ-68284528 festgestellt werden. Im Phase 2 Teil der Studie wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit von JNJ-68284528 in identifizierter empfohlener Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rezidivem oder refraktärem Multiplen Myelom evaluiert.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	<p>Das Multiple Myelom ist durch die Produktion monoklonaler Immunglobulin (Ig) Proteine oder Proteinfragmente (M-Proteine) charakterisiert, die ihre Funktion verloren haben. Die Proliferation dieser Myelom-Zellen führen zu einer fortschreitenden Verdrängung hämatopoetischer Vorläuferzellen im Knochenmark und einer Überproduktion des M-Proteins. Die Erkrankung geht mit osteolytischen Läsionen, Anämie, höherer Anfälligkeit für Infektionen, Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz oder Nierenversagen und neurologischen Komplikationen einher.</p> <p>Bestehende Therapieoptionen umfassen Proteasom-inhibitoren (PI), Immunmodulatoren (IMiD), monoklonale Antikörper und Stammzelltransplantation. Aufgrund ihres rezidivierenden Charakters ist die Erkrankung bislang nicht heilbar und es besteht ein Bedarf an innovativen Therapieansätzen, wenn sich die Krankheit resistent gegenüber verfügbaren Therapien erweist.</p> <p>Das B-Zell-Reifungsantigen ist ein Membranprotein des Typs III und gehört den Tumornekrose-Rezeptoren an. Es wird vor allem in Zellen der B-Linie exprimiert und spielt eine zentrale Rolle bei der Reifung von B-Zellen und deren Differenzierung zu Plasmazellen, indem es zwei Liganden bindet, die die B-Zell Proliferation induzieren. Das B-Zell-Reifungsantigen eignet sich als therapeutische Zielstruktur bei der Behandlung des Multiplen Myeloms, da es primär auf Zellen der B-Linie exprimiert wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die CAR-T-Therapie nutzt modifizierte autologe T-Zellen, die aktiviert werden, um an eine spezifische Zielstruktur zu binden. JNJ-68284528 nutzt diese Technologie, um Zellen zu identifizieren und zu töten, die das B-Zell-Reifungsantigen exprimieren. Im Rahmen einer vorangegangenen Phase 1 Studie wurde die Wirksamkeit von JNJ-68284528 bei vertretbarem Sicherheitsprofil erstmals im Menschen festgestellt. Darauf aufbauend soll im Rahmen der Studie CARTITUDE-1 die Sicherheit und Wirksamkeit von JNJ-68284528 bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktären Multiplen Myelom, die zuvor mit einem PI, einem IMiD und einem CD-38-Antikörper behandelt wurden und während oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Therapielinie eine Krankheitsprogression aufwiesen, evaluiert werden.</p>
Methoden		
3	<p>Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]</p>	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms gemäß der IMWG-Kriterien 3. Kriterium modifiziert nach Amendment 2 <ol style="list-style-type: none"> 3.1 Messbare Krankheitsaktivität bei Screening, definiert als <ul style="list-style-type: none"> - Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden oder - Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin (Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten: ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis Serum Immunglobulin Freie Leichtketten kappa lambda) 4. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 <ol style="list-style-type: none"> 4.1 Kriterium modifiziert nach Amendment 3 4.2 Mindestens drei vorherige Therapielinien für das Multiple Myelom oder doppelt-refraktär auf einen PI und einen IMiD (Refraktätität definiert gemäß IMWG-Kriterien). Anmerkung: Induktionstherapie mit oder ohne Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie gilt als eine Therapielinie; Patienten mussten mindestens einen vollständigen Therapiezyklus jeder Therapielinie durchlaufen, es sei denn es kam bereits während des ersten Therapiezyklus zur Progression 5. Kriterium modifiziert nach Amendment 3 <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Erhalt eines PI, eines IMiD und eines CD38-Antikörpers als Bestandteil vorheriger Therapie (als Mono- oder Kombinationstherapie) 6. Kriterium modifiziert nach Amendment 2 <ol style="list-style-type: none"> 6.1 Kriterium modifiziert nach Amendment 3 6.2 Dokumentierte Krankheitsprogression während innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Therapielinie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>basierend auf der Feststellung eines Ansprechens durch den Prüfarzt gemäß der IMWG-Kriterien oder dokumentierte Progression innerhalb der letzten 6 Monate und refraktär bzw. nicht responsiv auf die vorherige Therapielinie</p> <p>7. ECOG-Performance Status Grad 0 oder 1</p> <p>8. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>8.1 Laborparameter während der Screening-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin: $\geq 8,0$ g/dL (≥ 5 mmol/l) (ohne vorherige Transfusion roter Blutzellen innerhalb der letzten sieben Tage; rekombinantes humanes Erythropoetin erlaubt) - Thrombozyten: $\geq 50 \times 10^9/l$ (ohne vorherige Transfusion innerhalb der letzten sieben Tage) - Lymphozytenzahl: $\geq 0,3 \times 10^9/l$ - Absolute Neutrophilenzahl: $\geq 0,75 \times 10^9/l$ (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung erlaubt, außer in den letzten sieben Tagen vor Erhebung der Laborparameter) - AST und ALT: $\leq 3,0$ x obere Grenze des Normalwertes (ULN) - Kreatin-Clearance: ≥ 40 ml/min/1,73 m² basierend auf einer modifizierten Ernährung bei der Berechnung der Formel für Nierenerkrankungen oder einer 24-Stunden-Urin-Kontrolle - Totales Bilirubin: $\leq 2,0$ x ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie wie das Gilbert Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin von $\leq 1,5$ x ULN erforderlich) - Korrigierter Kalziumspiegel: $\leq 12,5$ mg/dl ($\leq 3,1$ mmol/l) oder freie Kalzium-Ionen $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l) <p>9. Bei Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Schwangerschaftstests, einer bei Screening und einer vor der ersten Gabe von Cyclophosphamid und Fludarabin</p> <p>10. Kriterium modifiziert nach Amendment 3</p> <p>10.1 Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Zustimmung zur Verwendung und Aufrechterhaltung einer hoch-effektiven Verhütungsmethode vom Zeitpunkt der Einwilligung bis ein Jahr nach Erhalt der Infusion von JNJ-68284528. Beispiele für hoch-effektive Verhütungsmethoden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anwenderunabhängige Methoden: 1) Progesteron-basierte Implantate, welche den Eisprung verhindern 2) Intrauterinpeessar (nicht-hormonell oder hormonabsondernd) 3) vasktomierter Partner - Anwenderabhängige Methoden: 1) orales, intravaginales oder transdermales kombiniertes Hormonpräparat (Östrogen und Progesteron),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>welches den Eisprung verhindert 2) orales oder injizierbares Progesteron-basiertes Präparat, welches den Eisprung verhindert</p> <p>Bei Männern die mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind: Zustimmung zur Verwendung einer Barrieremethode (z.B. Kondome mit spermazidem Schaum/Gel/Film/Creme/ Suppositorium) zur Verhütung vom Zeitpunkt der Einwilligung bis ein Jahr nach Erhalt der Infusion von JNJ-68284528. Männer die mit schwangeren Frauen sexuell aktiv sind müssen ein Kondom verwenden.</p> <p>Männer und Frauen müssen zustimmen auf eine Eizell- bzw. Spermaspende während der Studie und bis ein Jahr nach letzter Verabreichung der Studienmedikation zu verzichten.</p> <p>11. Studienteilnehmer müssen eine informierte Einwilligungserklärung unterzeichnen, die feststellt, dass er oder sie die Hintergründe der Studienprozedur versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Einwilligung muss vor der ersten Studienaktivität, die nicht Bestandteil des Standard of Care (SOC) ist, eingeholt werden.</p> <p>12. Absicht und Befähigung die Verbote und Restriktionen, die im Studienprotokoll spezifiziert sind, einzuhalten</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Vorherige Behandlung mit einer CAR-T Therapie gerichtet gegen jegliche Zielstruktur</p> <p>2. Jegliche Therapie zielgerichtet gegen das B-Zell-Reifungsantigen</p> <p>3. Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>3.1 Andere diagnostizierte oder behandelte invasive Malignität neben dem Multiplen Myeloms, außer</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malignität, die mit kurativer Absicht behandelt wurde und keine Krankheitsaktivität seit ≥ 2 Jahren vor Studieneinschluss aufweist - Adäquat behandelte Malignität der Haut (Nicht-Melanom) ohne Krankheitsnachweis <p>4. Eine der folgenden Antitumorthérapien vor Apherese:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zielgerichtete Therapie, epigenetische Therapie oder Behandlung mit einem investigativen Präparat oder einem investigativen invasiven Medizinprodukt innerhalb von 14 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem welche Zeitspanne kürzer ist - Monoklonale Antikörpertherapie des Multiplen Myeloms innerhalb von 21 Tagen - Zytotoxische Therapie innerhalb von 14 Tagen - PI Therapie innerhalb von 14 Tagen - IMiD Therapie innerhalb von 7 Tagen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen. Wenn jedoch das Strahlungsportal $\leq 5\%$ der Knochenmarksreserve abdeckt, kann ein Einschluss unabhängig vom Enddatum der Radiotherapie erfolgen 5. Toxizität resultierend aus vorheriger onkologischer Therapie, die zur Baseline nicht bis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist (außer Alopezie und periphere Neuropathie) 6. Die folgenden Herzerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Herzinsuffizienz Stufe III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) - Herzinfarkt oder Koronararterielle Bypass-Operation ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss - Historie von klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmie oder unerklärter Bewusstlosigkeit, die nicht vasovagal oder auf Dehydratation zurückzuführen ist - Historie schwerer nicht-ischämischer Kardiomyopathie - Beeinträchtigte Herzfunktion (LVEF $< 45\%$) beurteilt mittels Echokardiogramm oder Multiple-Gated-Acquisition (MUGA)-Scan (durchgeführt ≤ 8 Wochen vor Apherese) 7. Kriterium überprüft nach Amendment 2 <ul style="list-style-type: none"> 7.1 Kumulative Verabreichung von Kortikosteroiden äquivalent zu ≥ 70 mg Prednison innerhalb von 7 Tagen vor Apherese 8. Erhalt von <ul style="list-style-type: none"> - Allogene Stammzelltransplantation innerhalb von 6 Monaten vor Apherese. Wenn eine allogene Stammzelltransplantation erfolgt ist, müssen alle Immunsuppressiva seit 6 Wochen angesetzt sein und es dürfen keine Anzeichen für eine Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD) bestehen <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autologe Stammzelltransplantation ≤ 12 Wochen vor Apherese 9. Kriterium modifiziert nach Amendment 2 <ul style="list-style-type: none"> 9.1 Bekannte aktive oder vorherige Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) oder klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms 10. Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung 11. Plasmazell-Leukämie bei Screening ($> 2,0 \times 10^9/L$ Plasmazellen bei Standarddifferenzierung), Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder primäre AL-Amyloidose 12. Seropositiv auf das Humane Immundefizienz Virus (HIV)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Impfung mit abgeschwächtem Lebend-Impfstoff innerhalb von 4 Wochen vor Apherese</p> <p>14. Kriterium modifiziert nach Amendment 2 14.1 Hepatitis B Infektion. Sollte der Infektionsstatus unklar sein, muss dieser mittels quantitativ bestimmt werden</p> <p>15. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 15.1 Kriterium modifiziert nach Amendment 2 15.2 Hepatitis C Infektion (definiert als Anti-Hepatitis C Virus (HCV)-Antikörper-positiv oder HCV-RNA positiv) oder bekannte Historie einer Hepatitis C Infektion. Wenn eine HCV-Infektion in der Historie bekannt ist, kann ein Einschluss erfolgen sofern bestehende virologisches Ansprechen (SVR) ≥ 24 Wochen nach Beendigung einer Antiviralen Therapie bestätigt ist.</p> <p>16. Unterstützender Sauerstoff zur Sicherung einer ausreichenden Oxygenierung</p> <p>17. Bekannte Lebensbedrohliche Allergien, Überempfindlichkeiten oder Intoleranzen gegenüber JNJ-68284528 oder dessen Hilfsstoffe einschließlich Dimethylsulfoxid (DMSO)</p> <p>18. Schwerwiegende Begleiterkrankung, wie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis schwerwiegender, aktiver viraler, bakterieller oder unkontrollierter, systemischer fungialer Infektion - Aktive Autoimmunerkrankung oder Historie einer Autoimmunerkrankung innerhalb von 3 Jahren - Offenkundige klinische Evidenz für Demenz oder Bewusstseinstörung <p>19. Jegliche Einschränkungen, die die Möglichkeit die geplante Therapie im Studienzentrum zu erhalten und zu tolerieren oder die Einwilligungserklärung zu verstehen beeinträchtigen oder jegliche Umstände, unter welchen nach Einschätzung des Studienarztes eine Studienteilnahme nicht im Interesse des Patienten ist oder welche die gemäß Protokoll spezifizierten Erhebungen verhindert, limitiert oder beeinflusst werden könnten.</p> <p>20. Kriterium modifiziert nach Amendment 3 20.1 Schwangere, stillende Frauen oder Frauen, die planen während Studienteilnahme oder im darauffolgenden Jahr schwanger zu werden.</p> <p>21. Kriterium modifiziert nach Amendment 3 21.1 Männer, die planen während Studienteilnahme oder im darauffolgenden Jahr ein Kind zu zeugen</p> <p>22. Bedeutender chirurgischer Eingriff innerhalb von 2 Wochen vor Apherese oder geplanter chirurgischer Eingriff geplant während der Studie innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation</p> <p>Studienort:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>17 Studienzentren in den USA, 4 Studienzentren in Japan</p> <p>Apherese JNJ-68284528 wird aus mononuklearen peripheren Blutzellen des Patienten hergestellt, die mittels Apherese zu Studienbeginn entnommen werden.</p> <p>Überbrückungstherapie Falls klinisch notwendig zur Aufrechterhaltung der Krankheitsstabilität zwischen Apherese und Verabreichung der Studienmedikation, kann nach individueller Beurteilung und mit Erlaubnis des Sponsors eine Überbrückungstherapie initiiert werden. Dabei handelt es sich um eine Kurzzeitbehandlung, die zuvor eine Krankheitsstabilität herbeigeführt hat. Sollte nach Überbrückungstherapie eine Complete Response (CR) erreicht sein, erfolgt keine Verabreichung von JNJ-68284528 an den jeweiligen Studienteilnehmer.</p> <p>Konditionierungstherapie Nach der Produktion und Freigabe von JNJ-68284528 wird eine Konditionierungstherapie mit 300 mg/m² Cyclophosphamid intravenös (i.v.) und 30 mg/m² Fludarabin i.v. jeweils täglich über einen Zeitraum von drei Tagen verabreicht. Die Verabreichung von Cyclophosphamid und Fludarabin soll unter Berücksichtigung der Verabreichungsprozeduren und der unterstützenden Behandlungen erfolgen, die dem SOC des Studienzentrums entspricht.</p> <p>Studienmedikation JNJ-68284528 wird als einmalige Infusion verabreicht. Die Verabreichung erfolgt 5 bis 7 Tage nach Start der Konditionierungstherapie unter Berücksichtigung des Site Investigational Product Procedures Manual (SIPPM) und der Investigational Product Preparation Instructions (IPPI).</p> <p>Im Phase 1b Teil der Studie wird JNJ-68284528 mittels einer gestaffelten Dosierungsstrategie verabreicht. Eine De-Eskalation bzw. Eskalation der initialen Zieldosierung für nachfolgende Studienteilnehmer ist anhand präspezifizierter Regeln möglich. Nachdem Evaluierungen zur De-Eskalation bzw. Eskalation der Zieldosierung abgeschlossen sind, wird JNJ-68284528 im Phase 2 Teil der Studie in bestätigter Standarddosierung verabreicht.</p> <p>Die Zieldosierung von JNJ-68284528 ist 0,75 x 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg (Range: 0,5-1,0 x 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Die maximale absolute Dosierung ist 1,0 x 10⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen, was der gewicht-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>adjustierten Dosierung für ein Körpergewicht von 100 kg entspricht. Sofern die Dosierung im Verlauf der Phase 1b de-eskaliert bzw. eskaliert wird auch die maximale absolute Dosierung auf die entsprechende gewichts-adjustierte Dosierung für ein Körpergewicht von 100 kg angepasst.</p> <p>Phase 1b</p> <p>Nach Verabreichung von JNJ-68284528 an den ersten Studienteilnehmer muss eine Beobachtungszeit von mindestens 4 Wochen eingehalten werden, bevor die Verabreichung an den zweiten Studienteilnehmer erfolgt. Zwischen zweiter und dritter bzw. dritter und vierter Verabreichung muss jeweils eine Beobachtungszeit von 2 Wochen eingehalten werden. Nach der vierten Verabreichung ist keine zusätzliche Beobachtungsphase mehr erforderlich. Nach Verabreichung an den sechsten Studienteilnehmer wird die Verabreichung von JNJ-68284528 pausiert, bis die Beurteilung durch ein Safety Evaluation Team (SET) abgeschlossen ist.</p> <p>An jede Verabreichung von JNJ-68284528 schließt sich eine 21-tägige De-Eskalations-Evaluierungsphase an. Wenn bei mehr als einem bzw. einer der ersten sechs Studienteilnehmer eine dosierungs-limitierende Toxizität (DLT) innerhalb dieses Zeitraums auftritt, wird die Zieldosierung auf $0,3 \times 10^6$ Zellen/kg (Range: $0,1 - 0,5 \times 10^6$ Zellen/kg) für nachfolgende Studienteilnehmer angepasst. Des Weiteren erfolgt die Überwachung der Sicherheit durch ein SET. Das SET entscheidet während des Phase 1b Teils der Studie über eine Dosis-De-Eskalation jeweils nachdem sechs Studienteilnehmer JNJ-68284528 erhalten und die darauffolgende 21-tägige De-Eskalations-Evaluierungsphase abgeschlossen haben. Nachdem insgesamt 24 Studienteilnehmer evaluiert wurden, erfolgt die Entscheidung jeweils nach zwölf Studienteilnehmern.</p> <p>Wenn sich zum Zeitpunkt des SET Meetings, für weniger als 20% der bislang behandelten Studienteilnehmer eine DLT während der 21-tägigen De-Eskalationsphase auftrat, kann eine Dosis-Eskalation in Betracht gezogen werden. Für die Entscheidung werden alle verfügbaren Daten zu Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und vorläufigen Wirksamkeit berücksichtigt. Die maximale Dosierung darf nicht das 3-fache der initialen Zieldosierung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>überschreiten ($2,25 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg [Range: $\pm 30\%$]. Nach Dosis-Eskalation gelten die zuvor beschriebenen Kriterien zur Dosis-De-Eskalation zurück zu $0,75 \times 10^6$ Zellen/kg.</p> <p>Phase 2</p> <p>Die Bestätigung der Zieldosierung erfolgt durch das SET. Als Zieldosierung für den Phase 2 Teil der Studie wird diejenige Dosierung festgelegt, die im Phase 1b Teil der Studie mindestens 24 Studienteilnehmern verabreicht wurde, von denen weniger als 20% eine DLT zeigten. Sollte mehr als eine Dosierung dieses Kriterium erfüllen wird die vorläufige Overall-Response-Rate (ORR) in der Entscheidung berücksichtigt.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase 1b: Charakterisierung der Verträglichkeit von JNJ-68284528 und Etablierung der Zieldosierung - Phase 2: Evaluierung der Wirksamkeit von JNJ-68284528 <p>Sekundäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Charakterisierung der Verträglichkeit von JNJ-68284528 (Phase 2) - Charakterisierung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von JNJ-68284528 - Beurteilung der Immunogenität von JNJ-68284528 - Weiterführende Charakterisierung der Wirksamkeit von JNJ-68284528 - Vergleich patientenberichteter Endpunkte nach Behandlung mit der Studienmedikation zum Gesundheitszustand vor Behandlung und Beurteilung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Phase 2) <p>Explorative Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung des Einflusses infundierter CAR-positiver T-Zell Untergruppen auf Pharmakodynamik, Sicherheit und klinische Aktivität von JNJ-68284528 - Untersuchung des Auftretens des replikationskompetenten Lentivirus bei Patienten die JNJ-68284528 erhalten - Untersuchung, ob prädiktive Biomarker für Ansprechen auf oder Resistenz gegen JNJ-68284528 identifiziert werden können - Bestimmung der Korrelation zwischen Minimal Residual Disease (MRD) Negativitätsrate und Dauer des Ansprechens, Progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der Re-Behandlung mit JNJ-68284528 - Beschreibung von Zielen und Erwartungen vor Studienteilnahme und nach Behandlung mit JNJ-68284528 durch semi-strukturierte qualitative Interviews (Phase 2) - Charakterisierung des Einflusses von JNJ-68284528 auf die Nutzung medizinischer Ressourcen - Charakterisierung potenzieller früher klinischer, translationaler und visueller Marker für Neurotoxizitäten (prädiktive Marker)
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Hypothese (Phase 2)</p> <p>JNJ-68284528 verabreicht in bestätigter Zieldosierung zeigt bei akzeptablen Sicherheitsprofil eine zum zweiseitigen Konfidenzintervall (KI) von 95% signifikant höhere ORR als 30% bei Patienten mit fortgeschrittenem rezidiviertem oder refraktären Multiplen Myelom</p> <p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase 1b: Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse - Phase 2: ORR (mindestens Partial Response (PR) oder besser) definiert gemäß der Response-Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) und beurteilt durch das Independent Review Committee (IRC) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse - Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Marker einschließlich aber nicht ausschließlich der vollständigen Abwesenheit von B-Zell-Reifungsantigen-exprimierenden Zellen, zirkulierend lösliches B-Zell-Reifungsantigen, systemische Zytokin Konzentration und Marker für CAR-T-Zellen, T-Zell-Expansion (Proliferation) und Persistenz via Überwachung von CAR-T positiver Zellzahl und CAR Transgen-Level - Antikörperbildung gegen JNJ-68284528 - Very good partial response (VGPR)-Rate - CR-Rate - stringent CR (sCR)-Rate - MRD-Negativitätsrate - Clinical Benefit Rate (CBR) definiert als ORR (=sCR + CR + VGPR + PR) + Minimal Response (MR) - Dauer des Ansprechens - Zeit bis zum Ansprechen - Progressionsfreies Überleben - Gesamtüberleben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 - EuroQol Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L) - Patient Global Impression of Change (PGIC) - Patient Global Impression of Severity (PGIS) - Einzelne Items der EORTC QLQ-MY20 <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAR+ zentrales Gedächtnis, Effektor T-Gedächtniszellen und Expremierung von Aktivierungs- und Erschöpfungsmarkern, einschließlich, aber nicht ausschließlich, CD25 und PD-1 - Auftretens des Replikationskompetentes Lentivirus - Tumorexpression des B-Zell-Reifungsantigen durch Durchflusszytometrie, Aktivierung von T-Zellen oder T-Zell-Bestandteilen, Zytokinspiegel nach und während T-Zell-Aktivierung oder Identifizieren des genetischen Risikos - Korrelation zwischen MRD-Negativitätsrate und Dauer des Ansprechens, PFS und Gesamtüberleben - Sicherheits- & Wirksamkeitsevaluationen nach Re-Behandlung - Beschreibung der Erfahrungen der Studienteilnehmer durch Inhaltsanalyse qualitativer Interviews - Anzahl der Patienten mit Art und Dauer stationärer Behandlung und allgemeinen medizinischen Leistungen - Qualitative Veränderungen in Beurteilung des Schriftbildes - Tmax, Cmax und phänotypische Analyse von CAR-T-Zellen - Neurologische Bildgebung (CT/MRI)
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Im Phase 1b Teil der Studie werden mindestens 24 und bis zu ungefähr 50 Studienteilnehmer behandelt. Unter der Annahme, dass die Inzidenzrate eines unerwünschten Ereignisses 10% beträgt, müssen 24 Studienteilnehmer behandelt werden, um das jeweilige unerwünschte Ereignis mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 90% bei mindestens einem Studienteilnehmer zu beobachten. Falls die tatsächliche Inzidenzrate hingegen lediglich 6% bzw. 5% beträgt, ist hierfür eine Stichprobengröße von 40 bzw. 50 Studienteilnehmern erforderlich.</p> <p>Im Phase 2 Teil der Studie soll nachgewiesen werden, dass unter Therapie mit JNJ-68284528 unter Berücksichtigung des einseitigen Signifikanzniveaus von 0,025 eine höhere ORR als 30% erreicht wird. 30% oder weniger entsprechen der unter zum Zeitpunkt der Protokollerstellung verfügbaren Therapien des rezidiertem oder refraktären Multiplen Myelom erreichten ORR. Unter der Annahme, dass die ORR von JNJ-68284528 mindestens 50% beträgt, kann eine Überlegenheit gegenüber</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einer ORR von 30% mit einer Power von ungefähr 90% bei 60 Studienteilnehmern (Phase 2) nachgewiesen werden.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelt sich um eine einarmige Studie, daher wird keine Zuordnung in verschiedene Behandlungsgruppen vorgenommen.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Modified Intention-To-Treat (mITT) Analyse-Set: Alle Studienteilnehmer, die JNJ-68284528 in etablierter Zieldosierung erhalten haben</p> <p>All-Treated Analyse-Set: Alle Studienteilnehmer, die JNJ-68284528 erhalten haben</p> <p>Pharmakokinetisches Analyse-Set: Alle Studienteilnehmer, die JNJ-68284528 erhalten haben und für die mindestens eine pharmakokinetische Erhebung nach Infusion verfügbar ist</p> <p>Immunogenetisches Analyse-Set: Alle Studienteilnehmer, die JNJ-68284528 erhalten haben und für die mindestens eine immunogenetische Erhebung nach Infusion verfügbar ist</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgt ungefähr 6 Monate nachdem der letzte Studienteilnehmer die Infusion mit JNJ-68284528 erhalten hat und basiert auf dem mITT-Set. Ein Update erfolgt ungefähr 9-12 Monate nachdem der letzte Studienteilnehmer die Infusion mit JNJ-68284528 erhalten hat und zu Studienende (2 Jahre nachdem der letzte Studienteilnehmer die Infusion mit JNJ-68284528 erhalten hat).</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechraten werden definiert als Anteil der Studienteilnehmer, welche die jeweiligen Ansprechkriterien erreichen. Die Ansprechrate wird inkl. zweiseitigem 95%-KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode angegeben. Die Null-Hypothese wird verworfen, wenn die untere Grenze des KI des primären Endpunkts ORR über 30% liegt und es wird der p-Wert eines einseitigen Binominaltests zum Signifikanzniveau 2,5% angegeben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, welche zu allen Erhebungszeitpunkten nach Infusion MRD-Negativität basierend auf Knochenmarksaspirat aufwiesen. Als Schwellenwert für die primäre Analyse ist 10^{-5} festgelegt, zudem können andere Schwellenwerte berücksichtigt werden. Die Rate wird inkl. zweiseitigem 95%-KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode angegeben. - Dauer des Ansprechens wird unter Studienteilnehmer mit Ansprechen berechnet als Zeit zwischen erstem dokumentiertem Ansprechen und erstem dokumentiertem Nachweis einer Progression. Für Studienteilnehmer ohne Progression erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor Start einer Folgetherapie. Die Verteilung (Median und Kaplan-Meier-Kurve) wird mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. - Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Zeit zwischen Infusion und erstem Evaluierungszeitpunkt, zu dem alle Kriterien für ein Ansprechen erfüllt sind. Für Studienteilnehmer ohne Ansprechen erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der Progression oder falls keine Progression erfolgte zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor Start einer Folgetherapie. Der Endpunkt wird mittels deskriptiver Angaben dargestellt. - Progressionsfreies Überleben ist definiert als Zeit zwischen Infusion und erster dokumentierter Progression oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher auftritt. Für Studienteilnehmer, die noch Leben und keine Progression erfahren haben, erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor Start einer Folgetherapie. Die Verteilung (Median und Kaplan-Meier-Kurve) sowie das Erreichen ausgewähltes PFS-Raten inkl. 95%-KI wird mittels Kaplan-Meier- Methode ermittelt. - Gesamtüberleben ist definiert als Zeit zwischen Infusion und Tod. Für Studienteilnehmer, deren Überlebensstatus nicht bekannt ist erfolgt die Zensierung zum letzten Zeitpunkt, zu dem das Überleben bestätigt ist. Die Verteilung (Median und Kaplan-Meier-Kurve) sowie das Erreichen ausgewählter OS-Raten inkl. 95%KI wird mittels Kaplan-Meier- Methode ermittelt. Patienten die nach der Rücknahme der Einwilligungserklärung versterben werden als Ereignis gewertet. <p>Patientenberichtete Endpunkte</p> <p>Es erfolgt eine deskriptive Zusammenfassung (N, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite je Zeitpunkt) inkl. graphischer Darstellung der Mittelwerte inkl. Standardfehler im Zeitverlauf des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 (4</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Items), EQ-5D-5L und Visuelle Analogskala (VAS), PGIC und PGIS. Die mittlere Veränderung wird als Veränderung im Vergleich zu Baseline mittels Gemischtem Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) ermittelt, welches den Baseline-Wert und den Zeitpunkt als feste Effekte und den Studienteilnehmer als zufälligen Effekt berücksichtigt. Die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung (verteilungsbasiert definiert als Veränderung gegenüber Baseline um die Hälfte der Standardabweichung) werden deskriptiv zusammengefasst (Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite). Für den EORTC wird die klinisch relevante und nachhaltige Veränderung im Vergleich zur Baseline werden mittels in der Literatur etablierter und ankerbasiert unter Verwendung des PGIC ermittelter Schwellenwerte evaluiert.</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse die nach Infusion von JNJ-68284528 auftreten werden als Inzidenzrate nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach System Organ Class (SOC), Preferred Term (PT) und Schweregrad dargestellt - Klinisch Veränderungen im Hinblick auf physische Untersuchung, Vitalfunktionen und Laborparameter werden zu den jeweils vorgesehen Zeitpunkten deskriptiv zusammengefasst - Gründe für den Studienabbruch werden aufgelistet - Für Studienteilnehmer, die versterben, ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse aufweisen, die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrechen, oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder ein unerwünschtes Ereignis von schwerer Intensität aufweisen, werden, wenn angebracht, Zusammenfassungen, Auflistungen, Datensätze oder Narratives zur Verfügung gestellt <p>Pharmakokinetische Analysen</p> <p>Die Anzahl CAR-positiver T-Zellen und das Transgen-Level werden mittels deskriptiver Statistik dargestellt</p> <p>Immunogenetische Analysen</p> <p>Die Inzidenz von Antikörpern gegen JNJ-68284528 wird deskriptiv dargestellt</p>
Ergebnisse		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Unterzeichnung der Einwilligungserklärung:</p> <p><i>USA-Kohorte:</i> Phase 1b: N=40 Phase 2: N=103</p> <p><i>Japan-Kohorte:</i> Phase 2: N=15</p> <p>Studieneinschluss (Apherese erfolgt):</p> <p><i>USA-Kohorte:</i> Phase 1b: N=35 Phase 2: N=78</p> <p><i>Japan-Kohorte:</i> Phase 2: N=13</p> <p>Konditionierungstherapie erhalten:</p> <p><i>USA-Kohorte:</i> Phase 1b: N=30 Phase 2: N=71</p> <p><i>Japan-Kohorte:</i> Phase 2: N=9</p> <p>Infusion mit JNJ-68284528 erhalten:</p> <p><i>USA-Kohorte:</i> Phase 1b: N=29 Phase 2: N=68</p> <p><i>Japan-Kohorte:</i> Phase 2: N=9</p>
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Studienbeginn: 5. Juli 2018</p> <p>Studienende: Die Studie abgeschlossen (23. August 2022). Alle Patienten, sich zu Studienende noch unter Beobachtung befinden, gehen in eine Studie zur Langzeitnachbeobachtung über.</p> <p>Zeitpunkt der primären Analyse: USA-Kohorte: 1. September 2020 Japan-Kohorte: 11. Februar 2021</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitpunkt der finalen Analyse: USA-Kohorte: 11. Januar 2022 Japan-Kohorte: 23. August 2022
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Die Patientencharakteristika können dem Modul 4 entnommen werden.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es handelt sich um eine einarmige Studie, daher fand keine Zuordnung zu verschiedenen Behandlungsgruppen statt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	All-Enrolled Analyse-Set: N=126
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse können dem Modul 4 entnommen werden.
18	Zusätzliche Analysen	<p>Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt (ORR)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse-Population: „All Enrolled“ - Bewertung mittels Computer-Algorithmus - Bewertet durch Studienärztin bzw. Studienarzt - Analyse-Population: Studienteilnehmer, die Medikation erhalten und alle präspezifizierten Release-Kriterien erfüllen <p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (ORR)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (<65 Jahre; 65-75 Jahre; >75 Jahre) - Geschlecht (Männlich, Weiblich) - Abstammung (Weiß; Afro-Amerikanisch; Andere) - Anzahl infundierter CAR-positiver T-Zellen (< medianer Wert; ≥ mediane Wert) - ECOG-Performance-Status (0; 1; 2) - ISS-Stadium zu Baseline (I; II; III) - Anzahl vorheriger Therapielinien (≤ 4; >4) - Vorherige autologe Stammzelltransplantation (Ja; Nein) - Vorherige allogene Stammzelltransplantation (Ja; Nein) - Myelom-Typ (IgG; Nicht-IgG) - Penta-Vorbehandelt - Refraktärität (Ja; Nein) - Zytogenetische Risikogruppe (Hohes Risiko; Standardrisiko) - Anteil Plasmazellen im Knochenmark zu Baseline (≤30%; >30%-<60%; ≥60%) - Tumor B-Zellreifungsantigen Expression zu Baseline (≥ medianer Wert; < medianer Wert) - Studienzentrum
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Die Ergebnisse können dem Modul 4 entnommen werden.
Diskussion		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Im Phase 1b Teil der Studie werden 29 Patienten, mit JNJ-68284528 behandelt, im Folgenden wird die eingesetzte Dosierung als Zieldosierung bestätigt. Im Phase 2 Teil der Studie werden weitere 68 Patienten mit JNJ-68284528 in derselben Dosierung behandelt.</p> <p>Die Wirksamkeit von JNJ-68284528 bestätigt sich mittels ORR, die höher ist als beobachtete Ansprechraten unter anderen CAR-T-Therapien, die sich zurzeit in der Erprobung befinden. Auch andere Ansprechparameter sowie die MDR-Negativitätsrate demonstrieren das Therapieansprechen auf JNJ-68284528. Die mediane Dauer des Ansprechens sowie das mediane Progressionsfreie Überleben wurden bislang nicht erreicht. Studienteilnehmer werden weiterhin beobachtet, um reifere Daten zu generieren. Unter Therapie mit JNJ-68284528 werden außerdem Verbesserungen in der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht. Wirksamkeitsergebnisse sind konsistent über alle evaluierten Subgruppen.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von JNJ-68284528 entspricht dem aktuellen Verständnis des Therapieansatzes. Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Studienteilnehmern auf, waren aber zu einem Großteil hinreichend kontrollierbar. Sechs Studienteilnehmer verstarben infolge unerwünschter Ereignisse. Sicherheitsergebnisse sind konsistent über alle evaluierten Subgruppen.</p> <p>Insgesamt bestätigt die Studie ein positives Nutzen-Risiko-Profil von JNJ-68284528 zur Behandlung vielfach vorbehandelter Patienten mit refraktärem und rezidiviertem Multiplem Myelom.</p>
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	k.A.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).

a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al., 2004)

Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CAR: Chimärer Antigen Rezeptor; CAR-T: Chimärer Antigen Rezeptor T-Zell Therapie; CBR: Clinical Benefit Rate; CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions Questionnaire; etc.: et cetera; i.v.: intravenös; IgG: Immunglobulin G; IMiD: Immunomodulatory imide Drug; IMWG: International Myeloma Working Group; inkl.: inklusive; IRC: Independent Review Committee; ISS: International Staging System; k.A.: keine Angabe; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MR: Minimal Response; MRD: Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung); ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrates); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PI: Proteasom-Inhibitor; PR: Partial Response (teilweises Ansprechen); PT: Preferred Terms nach MedDRA

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

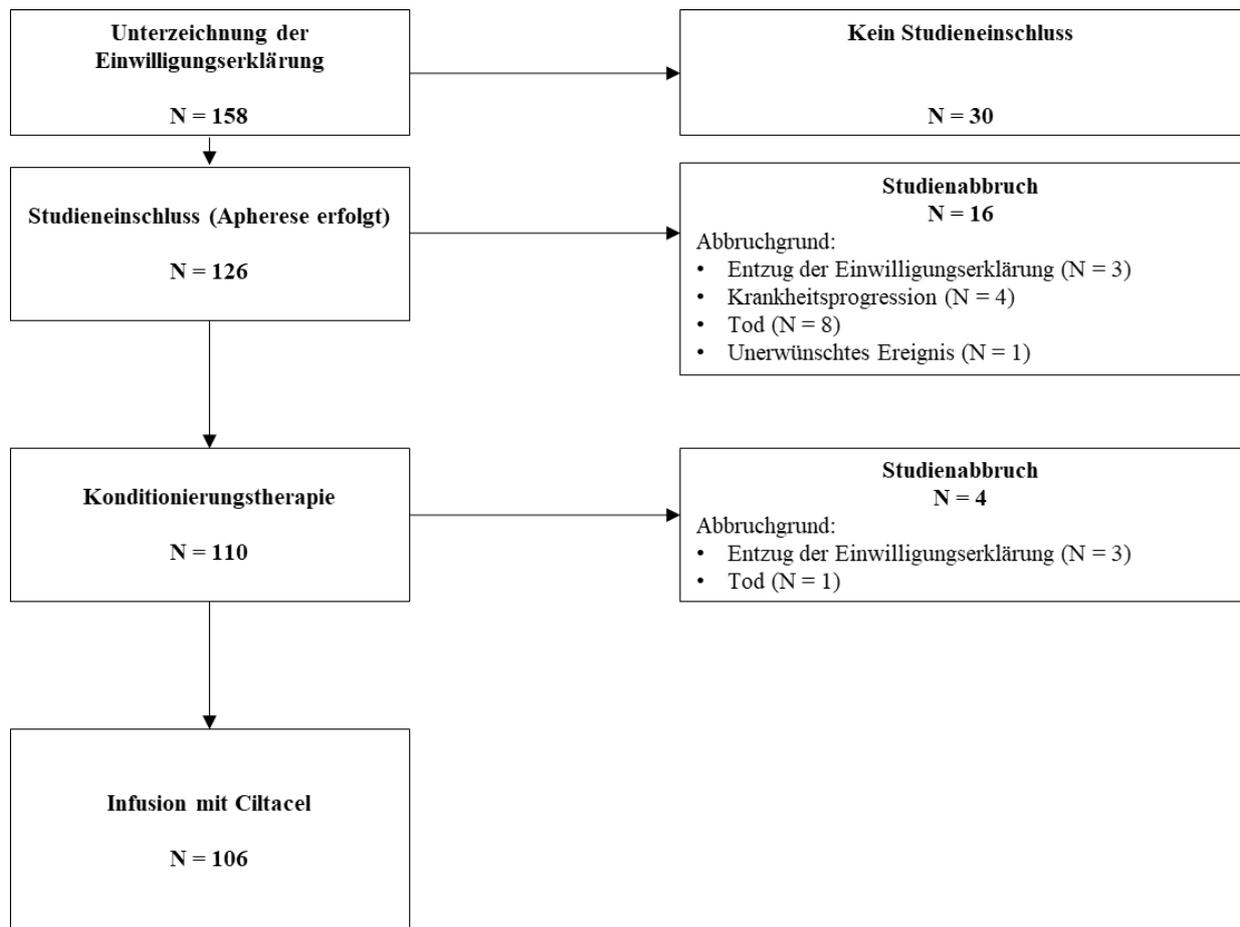


Abbildung 4-558: Patientenfluss der Studie CARTITUDE-1 zum finalen Datenschnitt

CARTITUDE-2

Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CARTITUDE-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel</p> <p>Eine Phase 2, Multikohorte Open-Label-Studie zu JNJ-68284528, einer chimären Antigen Rezeptor T-Zell (CAR-T) Therapie, zielgerichtet gegen das B-Zell-Reifungsantigen bei Patienten mit Multiplen Myelom (CARTITUDE-2)</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Die Studie evaluiert die Gesamtrate der Minimal Residual Disease (MRD)-Negativitätsrate von Patienten mit Multiplem Myelom, die ciltacabtagene-autoleucl (cilta-cel) erhalten haben.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	<p>Das Multiple Myelom ist durch die Produktion monoklonaler Immunglobulin (Ig) Proteine oder Proteinfragmente (M-Proteine) charakterisiert, die ihre Funktion verloren haben. Die Proliferation dieser Myelom-Zellen führen zu einer fortschreitenden Verdrängung hämatopoetischer Vorläuferzellen im Knochenmark und einer Überproduktion des M-Proteins. Die Erkrankung geht mit osteolytischen Läsionen, Anämie, höherer Anfälligkeit für Infektionen, Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz oder Nierenversagen und neurologischen Komplikationen einher.</p> <p>Bestehende Therapieoptionen umfassen Proteasominhibitoren (PI), Immunmodulatoren (IMiD), monoklonale Antikörper und Stammzelltransplantation. Aufgrund ihres rezidivierenden Charakters ist die Erkrankung bislang nicht heilbar und es besteht ein Bedarf an innovativen Therapieansätzen, wenn sich die Krankheit resistent gegenüber verfügbaren Therapien erweist.</p> <p>Das B-Zell-Reifungsantigen ist ein Membranprotein des Typs III und gehört den Tumornekrose-Rezeptoren an. Es wird vor allem in Zellen der B-Linie exprimiert und spielt eine zentrale Rolle bei der Reifung von B-Zellen und deren Differenzierung zu Plasmazellen, indem es zwei Liganden bindet, die die B-Zell Proliferation induzieren. Das B-Zell-Reifungsantigen eignet sich als therapeutische Zielstruktur bei der Behandlung des Multiplen Myeloms, da es primär auf Zellen der B-Linie exprimiert wird.</p> <p>Die CAR-T-Therapie nutzt modifizierte autologe T-Zellen, die aktiviert werden, um an eine spezifische Zielstruktur zu binden. JNJ-68284528 nutzt diese Technologie, um Zellen zu identifizieren und zu töten, die das B-Zell-Reifungsantigen exprimieren. Im Rahmen einer vorangegangenen Phase 1 Studie wurde die Wirksamkeit von JNJ-68284528 bei vertretbarem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsprofil erstmals im Menschen festgestellt. Darauf aufbauend soll im Rahmen der Studie CARTITUDE-2 die MRD-Negativitätsrate von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom in sechs Kohorten evaluiert werden.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Einschlusskriterien Kohorte A</p> <p>1a. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>1a.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>1a.2. Mindestens eine bis maximal drei vorherige Therapielinien einschließlich eines PI und eines IMiD entweder individuell oder in Kombination.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens ein vollständiger Behandlungszyklus für jede Therapielinie, es sei denn, eine Krankheitsprogression war das beste Ansprechen auf die jeweilige Therapielinie. - Lenalidomid refraktär; bestätigte Krankheitsprogression, gemäß IMWG Konsens Richtlinie, während der Behandlung oder ≤ 60 Tage nach Beendigung der Behandlung. Eine Progression während einer Lenalidomid Erhaltungstherapie oder kein Ansprechen während der Behandlung mit Lenalidomid für mindestens einen Zyklus erfüllt dieses Kriterium. Für Studienteilnehmer mit mehr als einer vorherigen Therapielinie ist eine Lenalidomid-Refraktärität gegenüber der letzten vorangegangenen Therapielinie nicht erforderlich. <p>2a. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>2a.1. Dokumentierte Krankheitsprogression basierend auf der Feststellung eines Ansprechens durch den Prüfarzt gemäß der IMWG-Kriterien während oder innerhalb von sechs Monaten nach dem letzten Behandlungsregime. Die Bestätigung kann entweder durch zentrale oder lokale Tests erfolgen.</p> <p>3a. Alter ≥ 18 Jahre</p> <p>4a. Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms gemäß IMWG-Kriterien</p> <p>5a. Kriterium modifiziert nach Amendment 3</p> <p>5a.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 4</p> <p>Messbare Krankheitsaktivität bei Screening, definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden; oder - Leichtkettenmyelom wenn die Erkrankung nur über die Freie Leichtketten (FLC) Level im Serum messbar ist: Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis Serum Immunglobulin kappa lambda Freie Leichtketten. <p>Hinweis: Lokale Laboruntersuchungen können verwendet werden, um mit einem lokalen Laborergebnis $\geq 125\%$ der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anforderungen (z.B. M-Protein $\geq 1,25$ g/dL bei Verwendung lokaler Labore) eine messbare Erkrankung festzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Studienteilnehmer, bei denen die Erkrankung weder im Serum noch im Urin nachweisbar ist, kann zu Baseline eine Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) oder Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet werden, um die Kriterien für eine messbare Erkrankung zu erfüllen. Mindestens eine Läsion mit einer zweidimensionalen Abmessung von mindestens 1 cm x 1cm ist erforderlich. <p>6a. ECOG Performance Status Grad 0 oder 1</p> <p>7a. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>7a.1. Klinische Laborwerte erfüllen die folgenden Kriterien während der Screening Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin: $\geq 8,0$ g/dL (≥ 5 mmol/L) (ohne vorherige Transfusion roter Blutzellen innerhalb der letzten sieben Tage; rekombinantes humanes Erythropoetin erlaubt) - Thrombozyten: $\geq 50 \times 10^9/L$ (ohne vorherige Transfusion innerhalb der letzten sieben Tage) - Absolute Lymphozytenzahl: $\geq 0,3 \times 10^9/L$ - Absolute Neutrophilenzahl: $\geq 0,75 \times 10^9/L$ (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung erlaubt, außer in den letzten sieben Tagen vor Erhebung der Laborparameter) - AST und ALT: $\leq 3,0$ obere Grenze des Normalwertes (ULN) - Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR): ≥ 40 mL/min/1,73 m² basierend auf einer modifizierten Ernährung bei der Berechnung der Formel für Nierenerkrankungen oder einer 24-Stunden-Urin-Kontrolle - Totales Bilirubin: $\leq 2,0 \times$ ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie wie dem Gilbert Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin von $\leq 1,5 \times$ ULN erforderlich) - Korrigierter Kalziumspiegel: $\leq 12,5$ mg/dL ($\leq 3,1$ mmol/L) oder freie Kalzium-Ionen $\leq 6,5$ mg/dL ($\leq 1,6$ mmol/L) <p>8a. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>8a.1. Eine Frau im gebärfähigen Alter muss einen negativen hochsensitiven Serum Schwangerschaftstest (β-humanes Choriongonadotropin [β-hCG]) bei Screening haben</p> <p>9a. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>9a.1. Bei Frauen im gebärfähigen Alter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zustimmung zur Verwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode (Fehlerrate $< 1\%$ bei konsistenter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und korrekter Anwendung) und zur Einhaltung dieser ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (ICF) bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion. Beispiele hochwirksamer Kontrazeptiva umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anwenderunabhängige Methoden: 1) ausschließlich Gestagen-basierte Implantate, die den Eisprung verhindern; 2) Intrauterinpressar (intrauterines Hormonfreisetzungssystem), 3) vasktomierter Partner - Anwenderabhängige Methoden: 1) orale, intravaginale oder transdermale kombinierte (Östrogen- und Gestagen-enthaltende) hormonelle Kontrazeptiva, die den Eisprung verhindern; 2) orales oder injizierbares Gestagen-basierte hormonelle Kontrazeptiva, die den Eisprung verhindern <p>Zusätzlich zu einer hochwirksamen Verhütungsmethode müssen Männer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die sexuell aktiv mit einer Frau im gebärfähigen Alter sind, der Verwendung einer Barrieremethode zur Verhütung (z.B. Kondom mit spermizidem Schaum/Gel/Creme/Suppositorium) ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der ICF bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion zustimmen. - Die sexuell aktiv mit einer schwangeren Frau sind, ein Kondom verwenden. <p>Frauen und Männer müssen zustimmen auf eine Eizell- bzw. Spermiaspende während der Studie und bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion zu verzichten.</p> <p>Hinweis: Die Studienbehandlung kann zu Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva führen und dadurch die Wirksamkeit der Verhütungsmethode verringern.</p> <p>10a. Studienteilnehmer müssen eine ICF unterzeichnen, die feststellt, dass er oder sie den Zweck der Studie und die erforderlichen Studienprozeduren versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Einwilligung muss vor der ersten Studienaktivität, die nicht Bestandteil des Standard of Care (SOC) ist, eingeholt werden.</p> <p>11a. Absicht und Befähigung die Verbote und Restriktionen, die im Studienprotokoll spezifiziert sind, einzuhalten.</p> <p>Ausschlusskriterien Kohorte A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1a. Vorherige Behandlung mit einer CAR-T Therapie gerichtet gegen jegliche Zielstruktur 2a. Jegliche Therapie zielgerichtet gegen das B-Zell-Reifungsantigen 3a. Kriterium modifiziert nach Amendment 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3a.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>3a.2. Aktive Malignitäten (die voranschreiten oder eine Änderung der Behandlung in den letzten 24 Monaten notwendig machten) außer der Erkrankung, die in der Studie behandelt wird. Die einzigen erlaubten Ausnahmen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Hautkrebs (nicht-Melanom und Melanom), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Nicht-invasiver Gebärmutterhalskrebs, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Lokalisierter Prostatakrebs (NOMO): <ul style="list-style-type: none"> - Mit einem Gleason Score von ≤ 6, innerhalb der letzten 24 Monate behandelt oder unbehandelt und unter Beobachtung, - Mit einem Gleason Score von 3+4, der mehr als sechs Monate vor dem vollständigen Screening für die Studie behandelt wurde und bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wurde, oder - Historie von lokalisiertem Prostatakrebs und Erhalt einer Androgenentzugstherapie und das Risiko eines erneuten Auftretens wird als sehr gering eingeschätzt. - Brustkrebs: adäquat behandeltes lobuläres Karzinom in situ oder duktales Karzinom in situ, oder Historie von lokalisiertem Brustkrebs und Erhalt antihormoneller Präparate und das Risiko eines erneuten Auftretens wird als sehr gering eingeschätzt. - Malignität, die als geheilt mit minimalem Risiko eines erneuten Auftretens gilt <p>4a. Kriterium modifiziert nach Amendment 4</p> <p>4a.1 Vorherige Antitumorthherapie vor Apherese:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zielgerichtete Therapie, epigenetische Therapie, Behandlung mit einem investigativen Präparat (einschließlich investigativen Vakzinen) oder einem investigativen invasiven Medizinprodukt innerhalb von 14 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem welche Zeitspanne kürzer ist, oder derzeit Teilnehmerin bzw. Teilnehmer an einer investigativen Studie. - Monoklonale Antikörpertherapie des Multiplen Myeloms innerhalb von 21 Tagen. - Zytotoxische Therapie innerhalb von 14 Tagen. - PI Therapie innerhalb von 14 Tagen. - IMiD Therapie innerhalb von 7 Tagen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen. Wenn jedoch das Strahlungsportal $\leq 5\%$ der Knochenmarksreserve abdeckt, kann ein Einschluss unabhängig vom Enddatum der Radiotherapie erfolgen. 5a. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 <ul style="list-style-type: none"> 5a.1. Anhaltende Toxizität durch vorherige Krebstherapien muss auf Baseline Werte oder Grad 1 oder weniger abklingen, mit Ausnahme von Alopezie oder peripherer Neuropathie. 6a. Die folgenden Herzerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Herzinsuffizienz Stufe III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) - Herzinfarkt oder Koronararterielle Bypass-Operation ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss - Historie von klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmie oder unerklärter Bewusstlosigkeit, die nicht vasovagal oder auf Dehydration zurückzuführen ist - Historie schwerer nicht-ischämischer Kardiomyopathie - Beeinträchtigte Herzfunktion (LVEF $<45\%$) beurteilt mittels Echokardiogramm oder Multiple-Gated-Acquisition (MUGA)-Scan (durchgeführt ≤ 8 Wochen vor Apherese) 7a. Kumulative Verabreichung von Kortikosteroiden äquivalent zu ≥ 70 mg Prednison innerhalb von 7 Tagen vor Apherese 8a. Bekanntes aktives oder Vorgeschichte einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms. 9a. Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung der ICF 10a. Plasmazell-Leukämie bei Screening ($>2,0 \times 10^9/L$ Plasmazellen bei Standarddifferenzierung), Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder primäre Leichtketten (AL)-Amyloidose 11a. Seropositiv auf das Humane Immundefizienz Virus (HIV) 12a. Impfung mit abgeschwächtem Lebend-Impfstoff innerhalb von 4 Wochen vor Apherese 13a. Hepatitis B Infektion. Sollte der Infektionsstatus unklar sein, muss dieser quantitativ bestimmt werden 14a. Hepatitis C Infektion (definiert als Anti-Hepatitis C Virus (HCV)-Antikörper-positiv oder HCV-RNA positiv) oder bekannte Historie einer Hepatitis C Infektion. Wenn eine HCV-Infektion in der Historie bekannt ist, kann ein Einschluss erfolgen sofern bestehende virologisches Ansprechen (SVR) ≥ 24 Wochen nach Beendigung einer antiviralen Therapie bestätigt ist. 15a. Kriterium modifiziert nach Amendment 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15a.1. Der Studienteilnehmer darf keinen kontinuierlichen unterstützenden Sauerstoff erhalten.</p> <p>16a. Kriterium modifiziert nach Amendment 3</p> <p>16a.1. Kontraindikationen, bekannte lebensbedrohliche Allergien, Überempfindlichkeit, oder Intoleranz gegenüber Cyclophosphamid, Fludarabin, oder JNJ-68284528 Hilfsstoffe, einschließlich DMSO</p> <p>17a. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>17a.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>17a.2. Schwere Begleiterkrankungen, wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis aktiver viraler oder bakterieller Infektion, die eine systemische antimikrobielle Therapie erforderlich macht, oder unkontrollierter, systemischer fungialer Infektion - Aktive Autoimmunerkrankung oder Historie einer Autoimmunerkrankung innerhalb von 3 Jahren - Offenkundige klinische Evidenz für Demenz oder Bewusstseinstörung - Historie des Parkinson-Syndroms oder anderer neurodegenerativer Störungen <p>18a. Jegliche Einschränkungen, die die Möglichkeit, die geplante Therapie im Studienzentrum zu erhalten oder zu tolerieren oder die Einwilligungserklärung zu verstehen beeinträchtigen oder jegliche Umstände, unter welchen nach Einschätzung des Studienarztes eine Studienteilnahme nicht im Interesse des Patienten ist oder welche die gemäß Protokoll spezifizierten Erhebungen verhindert, limitiert oder beeinflusst werden könnten</p> <p>19a. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>19a.1. Schwangere bzw. stillende Frauen oder Frauen, die planen während Studienteilnahme oder innerhalb eines Jahres nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion schwanger zu werden.</p> <p>20a. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>20a.1. Männer, die planen während Studienteilnahme oder innerhalb eines Jahres nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion ein Kind zu zeugen</p> <p>21a. Bedeutender chirurgischer Eingriff innerhalb von 2 Wochen vor Apherese oder chirurgischer Eingriff geplant während der Studie oder innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation. (Hinweis: Studienteilnehmer mit geplanten chirurgischen Eingriffen, die unter lokaler Anästhesie vorgenommen werden, dürfen teilnehmen.)</p> <p>22a. Erhalt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einer allogenen Stammzelltransplantation innerhalb von 6 Monaten vor Apherese. Wenn eine allogene Stammzelltransplantation erfolgt ist, müssen alle Immunsuppressiva seit 6 Wochen abgesetzt sein und es dürfen keine Anzeichen für eine Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD) bestehen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Einer autologen Stammzelltransplantation ≤12 Wochen vor Apherese <p>23a. Erhalt einer investigativen Intervention (einschließlich investigativer Vakzine) oder Verwendung eines investigativen invasiven Medizinproduktes innerhalb von 15 Tagen vor Apherese oder derzeitige Teilnahme an einer investigativen Studie</p> <p>Einschlusskriterien Kohorte B</p> <p>1b. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 1b.1. Mindestens eine vorherige Therapielinie einschließlich eines PI und eines IMiD, gemäß der lokalen Standardbehandlung</p> <p>2b. Kriterium modifiziert nach Amendment 3 2b.1. Krankheitsprogression nach IMWG Kriterien ≤12 Monate nach ASZT oder Krankheitsprogression ≤12 Monate nach Beginn der Anti-Myelomtherapie bei Studienteilnehmern, die keine ASZT erhalten haben. Die Bestätigung kann entweder durch zentrale oder lokale Tests erfolgen.</p> <p>3b. Alter ≥18 Jahre</p> <p>4b. Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms gemäß IMWG-Kriterien</p> <p>5b. Kriterium modifiziert nach Amendment 3 5b.1. Messbare Krankheitsaktivität bei Screening, definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum-M-Protein ≥1,0 g/dl oder Urin-M-Protein ≥200 mg/24 Stunden; oder - Leichtkettenmyelom wenn die Erkrankung nur über die Freie Leichtketten (FLC) Level im Serum messbar ist: Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten ≥10 mg/dl und abnormales Verhältnis Serum Immunglobulin kappa lambda Freie Leichtketten. <p>Hinweis: Lokale Laboruntersuchungen können verwendet werden, um mit einem lokalen Laborergebnis ≥125% der Anforderungen (z.B. M-Protein ≥1,25 g/dL bei Verwendung lokaler Labore) eine messbare Erkrankung festzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Studienteilnehmer, bei denen die Erkrankung weder im Serum noch im Urin nachweisbar ist, kann zu Baseline eine Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) oder Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet werden, um die Kriterien für eine messbare Erkrankung zu erfüllen. <p>6b. ECOG Performance Status Grad 0 oder 1</p> <p>7b. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 7b.1. Klinische Laborwerte erfüllen die folgenden Kriterien während der Screening Phase</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin: $\geq 8,0$ g/dL (≥ 5 mmol/L) (ohne vorherige Transfusion roter Blutzellen innerhalb der letzten sieben Tage; rekombinantes humanes Erythropoetin erlaubt) - Thrombozyten: $\geq 50 \times 10^9$/L (ohne vorherige Transfusion innerhalb der letzten sieben Tage) - Absolute Lymphozytenzahl: $\geq 0,3 \times 10^9$/L - Absolute Neutrophilenzahl: $\geq 0,75 \times 10^9$/L (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung erlaubt, außer in den letzten sieben Tagen vor Erhebung der Laborparameter) - AST und ALT: $\leq 3,0$ obere Grenze des Normalwertes (ULN) - Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR): ≥ 40 mL/min/1,73 m² basierend auf einer modifizierten Ernährung bei der Berechnung der Formel für Nierenerkrankungen oder einer 24-Stunden-Urin-Kontrolle - Totales Bilirubin: $\leq 2,0 \times$ ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie wie dem Gilbert Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin von $\leq 1,5 \times$ ULN erforderlich) - Korrigierter Kalziumspiegel: $\leq 12,5$ mg/dL ($\leq 3,1$ mmol/L) oder freie Kalzium-Ionen $\leq 6,5$ mg/dL ($\leq 1,6$ mmol/L) <p>8b. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 8b.1. Eine Frau im gebärfähigen Alter muss einen negativen hochsensitiven Serum Schwangerschaftstest (β-humanes Choriongonadotropin [β-hCG]) bei Screening haben</p> <p>9b. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 9b.1. Bei Frauen im gebärfähigen Alter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zustimmung zur Verwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode (Fehlerrate $< 1\%$ bei konsistenter und korrekter Anwendung) und zur Einhaltung dieser ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (ICF) bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion. Beispiele hochwirksamer Kontrazeptiva umfassen: <ul style="list-style-type: none"> - Anwenderunabhängige Methoden: 1) ausschließlich Gestagen-basierte Implantate, die den Eisprung verhindern; 2) Intrauterinpeessar (intrauterines Hormonfreisetzungssystem), 3) vasktomierter Partner - Anwenderabhängige Methoden: 1) orale, intravaginale oder transdermale kombinierte (Östrogen- und Gestagen-enthaltende) hormonelle Kontrazeptiva, die den Eisprung verhindern; 2) orales oder injizierbares Gestagen-basierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hormonelle Kontrazeptiva, die den Eisprung verhindern</p> <p>Zusätzlich zu einer hochwirksamen Verhütungsmethode müssen Männer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die sexuell aktiv mit einer Frau im gebärfähigen Alter sind, der Verwendung einer Barrieremethode zur Verhütung (z.B. Kondom mit spermizidem Schaum/Gel/Creme/Suppositorium) ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der ICF bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion zustimmen. - Die sexuell aktiv mit einer schwangeren Frau sind, ein Kondom verwenden. <p>Frauen und Männer müssen zustimmen auf eine Eizell- bzw. Spermaspende während der Studie und bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion zu verzichten.</p> <p>Hinweis: Die Studienbehandlung kann zu Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva führen und dadurch die Wirksamkeit der Verhütungsmethode verringern.</p> <p>10b. Studienteilnehmer müssen eine ICF unterzeichnen, die feststellt, dass er oder sie den Zweck der Studie und die erforderlichen Studienprozeduren versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Einwilligung muss vor der ersten Studienaktivität, die nicht Bestandteil des Standard of Care (SOC) ist, eingeholt werden.</p> <p>11b. Absicht und Befähigung die Verbote und Restriktionen, die im Studienprotokoll spezifiziert sind, einzuhalten.</p> <p>Ausschlusskriterien Kohorte B</p> <p>1b. Vorherige Behandlung mit einer CAR-T Therapie gerichtet gegen jegliche Zielstruktur</p> <p>2b. Jegliche Therapie zielgerichtet gegen das B-Zell-Reifungsantigen</p> <p>3b. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>3b.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>3b.2. Aktive Malignitäten (die voranschreiten oder eine Änderung der Behandlung in den letzten 24 Monaten notwendig machten) außer der Erkrankung, die in der Studie behandelt wird. Die einzigen erlaubten Ausnahmen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Hautkrebs (nicht-Melanom und Melanom), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Nicht-invasiver Gebärmutterhalskrebs, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Lokalisierter Prostatakrebs (N0M0):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Mit einem Gleason Score von ≤ 6, innerhalb der letzten 24 Monate behandelt oder unbehandelt und unter Beobachtung, - Mit einem Gleason Score von 3+4, der mehr als sechs Monate vor dem vollständigen Screening für die Studie behandelt wurde und bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wurde, oder - Historie von lokalisiertem Prostatakrebs und Erhalt einer Androgenentzugstherapie und das Risiko eines erneuten Auftretens wird als sehr gering eingeschätzt. - Brustkrebs: adäquat behandeltes lobuläres Karzinom in situ oder duktales Karzinom in situ, oder Historie von lokalisiertem Brustkrebs und Erhalt antihormoneller Präparate und das Risiko eines erneuten Auftretens wird als sehr gering eingeschätzt. - Malignität, die als geheilt mit minimalem Risiko eines erneuten Auftretens gilt <p>4b. Kriterium modifiziert nach Amendment 4</p> <p>4b.1 Vorherige Antitumorthérapie vor Apherese:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zielgerichtete Therapie, epigenetische Therapie, Behandlung mit einem investigativen Präparat (einschließlich investigativen Vakzinen) oder einem investigativen invasiven Medizinprodukt innerhalb von 14 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem welche Zeitspanne kürzer ist, oder derzeit Teilnehmerin bzw. Teilnehmer an einer investigativen Studie. - Monoklonale Antikörpertherapie des Multiplen Myeloms innerhalb von 21 Tagen. - Zytotoxische Therapie innerhalb von 14 Tagen. - PI Therapie innerhalb von 14 Tagen. - IMiD Therapie innerhalb von 7 Tagen. - Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen. Wenn jedoch das Strahlungsportal $\leq 5\%$ der Knochenmarksreserve abdeckt, kann ein Einschluss unabhängig vom Enddatum der Radiotherapie erfolgen. <p>5b. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>5b.1. Anhaltende Toxizität durch vorherige Krebstherapien muss auf Baseline Werte oder Grad 1 oder weniger abklingen, mit Ausnahme von Alopezie oder peripherer Neuropathie.</p> <p>6b. Die folgenden Herzerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herzinsuffizienz Stufe III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) - Herzinfarkt oder Koronararterielle Bypass-Operation ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Historie von klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmie oder unerklärter Bewusstlosigkeit, die nicht vasovagal oder auf Dehydration zurückzuführen ist - Historie schwerer nicht-ischämischer Kardiomyopathie - Beeinträchtigte Herzfunktion (LVEF <45%) beurteilt mittels Echokardiogramm oder Multiple-Gated-Acquisition (MUGA)-Scan (durchgeführt ≤8 Wochen vor Apherese) <p>7b. Kumulative Verabreichung von Kortikosteroiden äquivalent zu ≥70 mg Prednison innerhalb von 7 Tagen vor Apherese</p> <p>8b. Bekanntes aktives oder Vorgeschichte einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms.</p> <p>9b. Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung der ICF</p> <p>10b. Plasmazell-Leukämie bei Screening (>2,0 x 10⁹/L Plasmazellen bei Standarddifferenzierung), Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder primäre Leichtketten (AL)-Amyloidose</p> <p>11b. Seropositiv auf das Humane Immundefizienz Virus (HIV)</p> <p>12b. Impfung mit abgeschwächtem Lebend-Impfstoff innerhalb von 4 Wochen vor Apherese</p> <p>13b. Hepatitis B Infektion. Sollte der Infektionsstatus unklar sein, muss dieser quantitativ bestimmt werden</p> <p>14b. Hepatitis C Infektion (definiert als Anti-Hepatitis C Virus (HCV)-Antikörper-positiv oder HCV-RNA positiv) oder bekannte Historie einer Hepatitis C Infektion. Wenn eine HCV-Infektion in der Historie bekannt ist, kann ein Einschluss erfolgen sofern bestehende virologisches Ansprechen (SVR) ≥24 Wochen nach Beendigung einer antiviralen Therapie bestätigt ist.</p> <p>15b. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 15b.1. Der Studienteilnehmer darf keinen kontinuierlichen unterstützenden Sauerstoff erhalten.</p> <p>16b. Kriterium modifiziert nach Amendment 3 16b.1. Kontraindikationen, bekannte lebensbedrohliche Allergien, Überempfindlichkeit, oder Intoleranz gegenüber Cyclophosphamid, Fludarabin, oder JNJ-68284528 Hilfsstoffe, einschließlich DMSO</p> <p>17b. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 17b.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 2 17b.2. Schwere Begleiterkrankungen, wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis aktiver viraler oder bakterieller Infektion, die eine systemische antimikrobielle Therapie erforderlich macht, oder unkontrollierter, systemischer fungialer Infektion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Aktive Autoimmunerkrankung oder Historie einer Autoimmunerkrankung innerhalb von 3 Jahren - Offenkundige klinische Evidenz für Demenz oder Bewusstseinstörung - Historie des Parkinson-Syndroms oder anderer neurodegenerativer Störungen <p>18b. Jegliche Einschränkungen, die die Möglichkeit, die geplante Therapie im Studienzentrum zu erhalten oder zu tolerieren oder die Einwilligungserklärung zu verstehen beeinträchtigen oder jegliche Umstände, unter welchen nach Einschätzung des Studienarztes eine Studienteilnahme nicht im Interesse des Patienten ist oder welche die gemäß Protokoll spezifizierten Erhebungen verhindert, limitiert oder beeinflusst werden könnten</p> <p>19b. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 19b.1. Schwangere bzw. stillende Frauen oder Frauen, die planen während Studienteilnahme oder innerhalb eines Jahres nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion schwanger zu werden.</p> <p>20b. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 20b.1. Männer, die planen während Studienteilnahme oder innerhalb eines Jahres nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion ein Kind zu zeugen</p> <p>21b. Bedeutender chirurgischer Eingriff innerhalb von 2 Wochen vor Apherese oder chirurgischer Eingriff geplant während der Studie oder innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation. (Hinweis: Studienteilnehmer mit geplanten chirurgischen Eingriffen die unter lokaler Anästhesie vorgenommen werden, dürfen teilnehmen.)</p> <p>22b. Erhalt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einer allogenen Stammzelltransplantation innerhalb von 6 Monaten vor Apherese. Wenn eine allogene Stammzelltransplantation erfolgt ist, müssen alle Immunsuppressiva seit 6 Wochen abgesetzt sein und es dürfen keine Anzeichen für eine Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD) bestehen - Einer autologen Stammzelltransplantation ≤12 Wochen vor Apherese <p>23b. Erhalt einer investigativen Intervention (einschließlich investigativer Vakzine) oder Verwendung eines investigativen invasiven Medizinproduktes innerhalb von 15 Tagen vor Apherese oder derzeitige Teilnahme an einer investigativen Studie</p> <p>Einschlusskriterien Kohorte C</p> <p>1c. Vorherige Behandlung mit einem PI, IMiD, Anti-CD38 Antikörper und einer BCMA-gerichteten Therapie (Vortherapien können sich aus verschiedenen Mono- oder Kombinationstherapien ergeben). Patienten können unabhängig von der Dosis/des Schemas oder des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ansprechens auf eine vorherige BCMA-Therapie in diese Kohorte aufgenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten müssen mindestens eine Vortherapie mit einer BCMA-gerichteten Therapie (z.B. ADC oder BiTE) erhalten haben. Ausgeschlossen sind zelluläre Immuntherapien. <p>2c. Dokumentierte Krankheitsprogression nach Bestimmung des Prüfarztes anhand der IMWG Kriterien, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> - auf oder innerhalb von 12 Monaten nach ihrer letzten vorherigen Therapielinie oder - auf oder innerhalb von 6 Monaten nach vorheriger Therapie und refraktär oder ohne Ansprechen auf ihre letzte vorherige Therapielinie <p>3c. Alter ≥ 18 Jahre.</p> <p>4c. Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms gemäß IMWG-Kriterien.</p> <p>5c. Kriterium modifiziert nach Amendment 3</p> <p>5c.1. Messbare Krankheitsaktivität bei Screening, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden; oder - Leichtkettenmyelom wenn die Erkrankung nur über die Freie Leichtketten (FLC) Level im Serum messbar ist: Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis Serum Immunglobulin kappa lambda Freie Leichtketten. <p>Hinweis: Lokale Laboruntersuchungen können verwendet werden, um mit einem lokalen Laborergebnis $\geq 125\%$ der Anforderungen (z.B. M-Protein $\geq 1,25$ g/dl bei Verwendung lokaler Labore) eine messbare Erkrankung festzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Studienteilnehmer, bei denen die Erkrankung weder im Serum noch im Urin nachweisbar ist, kann zu Baseline eine Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) oder Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet werden, um die Kriterien für eine messbare Erkrankung zu erfüllen. <p>6c. ECOG Performance Status Grad 0 oder 1.</p> <p>7c. Kriterium modifiziert nach Amendment 3</p> <p>7c.1. Klinische Laborwerte erfüllen während der Screening Phase die folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin: $\geq 8,0$ g/dl (≥ 5 mmol/l) (ohne vorherige Transfusion roter Blutzellen innerhalb der letzten drei Tage vor Labortestung; rekombinantes humanes Erythropoetin erlaubt) - Thrombozyten: $\geq 50 \times 10^9/l$ (ohne vorherige Transfusion innerhalb der letzten drei Tage vor Labortestung) - Absolute Lymphozytenzahl: $\geq 0,3 \times 10^9/l$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl: $\geq 0,75 \times 10^9/l$ (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung erlaubt, außer in den letzten sieben Tagen vor Labortestung). - AST und ALT: $\leq 3,0$ obere Grenze des Normalwertes (ULN) - Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR): ≥ 40 mL/min/1,73 m² basierend auf einer modifizierten Ernährung bei der Berechnung der Formel für Nierenerkrankungen oder einer 24-Stunden-Urin-Kontrolle). - Totales Bilirubin: $\leq 2,0 \times$ ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie wie dem Gilbert Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin von $\leq 1,5 \times$ ULN erforderlich). - Korrigierter Kalziumspiegel: $\leq 12,5$ mg/dl ($\leq 3,1$ mmol/l) oder freie Kalzium-Ionen $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l) <p>8c. Eine Frau im gebärfähigen Alter muss einen negativen hochsensitiven Serum Schwangerschaftstest (β-humanes Choriongonadotropin [β-hCG]) bei Screening vorweisen.</p> <p>9c. Bei Frauen im gebärfähigen Alter müssen folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zustimmung zur Verwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode (Fehlerrate $< 1\%$ bei konsistenter und korrekter Anwendung) und zur Einhaltung dieser ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (ICF) bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion. Beispiele hochwirksamer Kontrazeptiva umfassen: <ul style="list-style-type: none"> - Anwenderunabhängige Methoden: 1) ausschließlich Gestagen-basierte Implantate, die den Eisprung verhindern; 2) Intrauterinpeessar (intrauterines Hormonfreisetzungssystem), 3) vasktomierter Partner - Anwenderabhängige Methoden: 1) orale, intravaginale oder transdermale kombinierte (Östrogen- und Gestagen-enthaltende) hormonelle Kontrazeptiva, die den Eisprung verhindern; 2) orales oder injizierbares Gestagen-basierte hormonelle Kontrazeptiva, die den Eisprung verhindern. <p>Zusätzlich zu einer hochwirksamen Verhütungsmethode müssen Männer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die sexuell aktiv mit einer Frau im gebärfähigen Alter sind, der Verwendung einer Barrieremethode zur Verhütung (z.B. Kondom mit spermizidem Schaum/Gel/Creme/Suppositorium) ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der ICF bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion zustimmen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Die sexuell aktiv mit einer schwangeren Frau sind, ein Kondom verwenden. <p>Frauen und Männer müssen zustimmen auf eine Eizell- bzw. Spermiaspende während der Studie und bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion zu verzichten.</p> <p>Hinweis: Die Studienbehandlung kann zu Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva führen und dadurch die Wirksamkeit der Verhütungsmethode verringern.</p> <p>10c. Studienteilnehmer müssen eine ICF unterzeichnen, die feststellt, dass er oder sie den Zweck der Studie und die erforderlichen Studienprozeduren versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Einwilligung muss vor der ersten Studienaktivität, die nicht Bestandteil des Standard of Care (SOC) ist, eingeholt werden.</p> <p>11c. Gewillt und fähig die Verbote und Restriktionen, die im Studienprotokoll spezifiziert sind, einzuhalten.</p> <p>Ausschlusskriterien Kohorte C</p> <p>1c. Vorherige Behandlung mit einer gegen jegliche Zielstruktur gerichtete zellulären Immuntherapie (z.B. CAR-T).</p> <p>2c. Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>2c.1 Aktive Malignitäten (die voranschreiten oder eine Änderung der Behandlung in den letzten 24 Monaten notwendig machten) außer der Erkrankung, die in der Studie behandelt wird. Die einzigen erlaubten Ausnahmen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Hautkrebs (nicht-Melanom und Melanom), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Nicht-invasiver Gebärmutterhalskrebs, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Lokalisierter Prostatakrebs (NOM0): <ul style="list-style-type: none"> - Mit einem Gleason Score von ≤6, innerhalb der letzten 24 Monate behandelt oder unbehandelt und unter Beobachtung, - Mit einem Gleason Score von 3+4, der mehr als sechs Monate vor dem vollständigen Screening für die Studie behandelt wurde bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wird, oder - Historie von lokalisiertem Prostatakrebs und Erhalt einer Androgenentzugstherapie bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wird.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Brustkrebs: adäquat behandeltes lobuläres Karzinom in situ oder duktales Karzinom in situ, oder Historie von lokalisiertem Brustkrebs und Erhalt antihormoneller Präparate bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wird. - Malignität, die als geheilt mit minimalem Risiko eines erneuten Auftretens gilt. <p>3c. Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>3c.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 4</p> <p>3c.2. Vorherige Antitumorthherapie vor Apherese:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zielgerichtete Therapie, epigenetische Therapie, Behandlung mit einem investigativen Präparat (einschließlich investigativen Vakzinen) oder einem investigativen invasiven Medizinprodukt innerhalb von 14 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem welche Zeitspanne kürzer ist, oder derzeit Teilnehmerin bzw. Teilnehmer an einer investigativen Studie. - Monoklonale Antikörpertherapie des Multiplen Myeloms innerhalb von 21 Tagen. - BCMA-gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat oder bispezifische T-Zell-bindende Antikörper Therapie für das Multiple Myelom innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffes. Im Falle einer Behandlung mit Belantamab Mafodotin (GSK2857916) innerhalb von 21 Tagen. - Zytotoxische Therapie innerhalb von 14 Tagen. - PI Therapie innerhalb von 14 Tagen. - IMiD Therapie innerhalb von 7 Tagen. - Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen. Wenn jedoch das Strahlungsportal $\leq 5\%$ der Knochenmarksreserve abdeckt, kann ein Einschluss unabhängig vom Enddatum der Radiotherapie erfolgen. <p>4c. Anhaltende Toxizität durch vorherige Krebstherapien muss auf Baseline Werte oder Grad 1 oder weniger abklingen, mit Ausnahme von Alopezie oder peripherer Neuropathie.</p> <p>5c. Folgende Herzerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herzinsuffizienz Stufe III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) - Herzinfarkt oder Koronararterielle Bypass-Operation ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss - Historie von klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmie oder unerklärter Bewusstlosigkeit, die nicht vasovagal oder auf Dehydration zurückzuführen ist - Historie schwerer nicht-ischämischer Kardiomyopathie - Beeinträchtigte Herzfunktion (LVEF $< 45\%$) beurteilt mittels Echokardiogramm oder Multiple-Gated-Acquisition (MUGA)-Scan (durchgeführt ≤ 8 Wochen vor Apherese)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6c. Kumulative Verabreichung von Kortikosteroiden äquivalent zu ≥ 70 mg Prednison innerhalb von 7 Tagen vor Apherese.</p> <p>7c. Bekanntes aktives oder Vorgeschichte einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms.</p> <p>8c. Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung der ICF.</p> <p>9c. Plasmazell-Leukämie bei Screening ($>2,0 \times 10^9/l$ Plasmazellen bei Standarddifferenzierung), Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder primäre Leichtketten (AL)-Amyloidose.</p> <p>10c. Seropositiv auf das Humane Immundefizienz Virus (HIV)</p> <p>11c. Impfung mit abgeschwächtem Lebend-Impfstoff innerhalb von 4 Wochen vor Apherese.</p> <p>12c. Hepatitis B Infektion. Sollte der Infektionsstatus unklar sein, muss dieser quantitativ bestimmt werden.</p> <p>13c. Hepatitis C Infektion (definiert als Anti-Hepatitis C Virus (HCV)-Antikörper-positiv oder HCV-RNA positiv) oder bekannte Historie einer Hepatitis C Infektion. Wenn eine HCV-Infektion in der Historie bekannt ist, kann ein Einschluss erfolgen sofern bestehende virologisches Ansprechen (SVR) ≥ 24 Wochen nach Beendigung einer antiviralen Therapie bestätigt ist.</p> <p>14c. Der Studienteilnehmer darf keinen kontinuierlichen unterstützenden Sauerstoff erhalten.</p> <p>15c. Kriterium modifiziert nach Amendment 3 15c.1. Kontraindikationen, bekannte lebensbedrohliche Allergien, Überempfindlichkeit, oder Intoleranz gegenüber Cyclophosphamid, Fludarabin, oder JNJ-68284528 Hilfsstoffe, einschließlich DMSO</p> <p>16c. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 16c.1. Schwere Begleiterkrankungen, wie: <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis aktiver viraler oder bakterieller Infektion, die eine systemische antimikrobielle Therapie erforderlich macht, oder unkontrollierter, systemischer fungialer Infektion - Aktive Autoimmunerkrankung oder Historie einer Autoimmunerkrankung innerhalb von 3 Jahren - Offenkundige klinische Evidenz für Demenz oder Bewusstseinsstrübung - Historie des Parkinson-Syndroms oder anderer neurodegenerativer Störungen </p> <p>17c. Jegliche Einschränkungen, die die Möglichkeit, die geplante Therapie im Studienzentrum zu erhalten oder zu tolerieren oder die Einwilligungserklärung zu verstehen beeinträchtigen oder jegliche Umstände, unter welchen nach Einschätzung des Studienarztes eine Studienteilnahme nicht im Interesse des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten ist oder welche die gemäß Protokoll spezifizierten Erhebungen verhindert, limitiert oder beeinflusst werden könnten</p> <p>18c. Schwangere bzw. stillende Frauen oder Frauen, die planen während Studienteilnahme oder innerhalb eines Jahres nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion schwanger zu werden</p> <p>19c. Männer, die planen während Studienteilnahme oder innerhalb eines Jahres nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion ein Kind zu zeugen</p> <p>20c. Bedeutender chirurgischer Eingriff innerhalb von 2 Wochen vor Apherese oder chirurgischer Eingriff geplant während der Studie oder innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation. (Hinweis: Studienteilnehmer mit geplanten chirurgischen Eingriffen die unter lokaler Anästhesie vorgenommen werden, dürfen teilnehmen.)</p> <p>21c. Erhalt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einer allogenen Stammzelltransplantation innerhalb von 6 Monaten vor Apherese. Wenn eine allogene Stammzelltransplantation erfolgt ist, müssen alle Immunsuppressiva seit 6 Wochen abgesetzt sein und es dürfen keine Anzeichen für eine Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD) bestehen - Einer autologen Stammzelltransplantation ≤ 12 Wochen vor Apherese <p>22c. Erhalt einer investigativen Intervention (einschließlich investigativer Vakzine) oder Verwendung eines investigativen invasiven Medizinproduktes innerhalb von 15 Tagen vor Apherese oder derzeitige Teilnahme an einer investigativen Studie</p> <p>Einschlusskriterien Kohorte D</p> <p>1d. Neu diagnostiziertes multiples Myelom gemäß IMWG Kriterien mit einer Historie von 4 bis 8 Zyklen initialer Therapie, einschließlich Induktion, Hochdosistherapie und ASZT mit oder ohne Konsolidierung (Patienten, die zuvor wegen eines schwelenden Myeloms behandelt wurden, dürfen nicht teilnehmen). Patienten, die mit Konsolidierung behandelt wurden, müssen ≤ 2 Zyklen erhalten haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erhalt eines IMiD oder PI oder beidem in Kombination mit einem Steroid als Teil des Induktions- oder Konsolidierungsregimes - Behandlung mit einer Alkylans (z.B. Cyclophosphamid) und/oder monoklonalen Antikörpern (z.B. Daratumumab) während der Induktion/Konsolidierung ist erlaubt - Bei Patienten, die keine Konsolidierungstherapie erhalten haben, sollte die ASZT während dem Screening ungefähr 100 Tage zurückliegen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Bei Patienten, die eine Konsolidierungstherapie erhalten haben, sollte die ASZT während dem Screening ungefähr 160 Tage zurückliegen 2d. Bestes Gesamtansprechen < CR und \geq stable disease und noch keine progressive Erkrankung gemäß IMWG 2016 Kriterien 3d. Alter \geq18 Jahre 4d. ECOG Performance Status Grad 0 oder 1 5d. Klinische Laborwerte erfüllen die folgenden Kriterien während der Screening Phase: <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin: \geq8,0 g/dl (\geq5 mmol/l) (ohne vorherige Transfusion roter Blutzellen innerhalb der letzten sieben Tage; rekombinantes humanes Erythropoetin erlaubt) - Thrombozyten: \geq75 x 10⁹/l (ohne vorherige Transfusion innerhalb der letzten sieben Tage) - Absolute Lymphozytenzahl: \geq0,3 x 10⁹/l - Absolute Neutrophilenzahl: \geq1 x 10⁹/l (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung erlaubt, außer in den letzten sieben Tagen vor Erhebung der Laborparameter) - AST und ALT: \leq3,0 obere Grenze des Normalwertes (ULN) - Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR): \geq40 ml/min/1,73 m² basierend auf einer modifizierten Ernährung bei der Berechnung der Formel für Nierenerkrankungen oder einer 24-Stunden-Urin-Kontrolle - Totales Bilirubin: \leq2,0 x ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie wie dem Gilbert Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin von \leq1,5 x ULN erforderlich) - Korrigierter Kalziumspiegel: \leq12,5 mg/dl (\leq3,1 mmol/l) oder freie Kalzium-Ionen \leq6,5 mg/dl (\leq1,6 mmol/l) 6d. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen hochsensitiven Serum Schwangerschaftstest (β-humanes Choriongonadotropin [β-hCG]) bei Screening haben 7d. Kriterium modifiziert nach Amendment 2 <ul style="list-style-type: none"> 7d.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 3 7d.2. Kriterium modifiziert nach Amendment 6 7d.3. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: <ul style="list-style-type: none"> - Zustimmung zur gleichzeitigen Verwendung von 2 zuverlässigen Verhütungsmethoden ab 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit Lenalidomid bis 1 Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion oder bis 4 Wochen nach Abschluss der Therapie mit Lenalidomid (je nachdem, was später eintritt). Eine der Verhütungsmethoden sollte hochwirksam sein (Fehlerrate <1% pro Jahr bei konsistenter und korrekter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anwendung) und eine andere effektive Methode (z.B. männliches Kondom aus Latex oder synthetisches Kondom, Diaphragma, oder Portiokappe) und der Studienteilnehmer muss zustimmen, beide Methoden anzuwenden. Beispiele hochwirksamer Kontrazeptiva umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anwenderunabhängige Methoden: 1) ausschließlich Gestagen-basierte Implantate, die den Eisprung verhindern; 2) Intrauterinpressar (intrauterines Hormonfreisetzungssystem), 3) vasktomierter Partner - Anwenderabhängige Methoden: ausschließlich Gestagen-basierte hormonelle Verhütung, die den Eisprung verhindert (oral oder injizierbar). Östrogenhaltige hormonelle Verhütung ist aufgrund des erhöhten Risikos thromboembolischer Ereignisse mit Lenalidomid kontraindiziert. - Gebärfähige Frauen müssen sich an die für ihre Region geltenden Verhütungskriterien halten, die im globalen REVLIMID[®] / Lenalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramm oder in der äquivalenten lokalen Strategie zur Risikobewertung und -minderung (REMS) beschrieben sind, je nachdem welche stringenter sind <p>Zusätzlich zu einer hochwirksamen Verhütungsmethode müssen Männer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei jedem sexuellen Kontakt mit einer gebärfähigen Frau ein Kondom verwenden, auch wenn sie sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen haben, ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung des ICF bis 1 Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion oder bis 4 Wochen nach Abschluss der Therapie mit Lenalidomid (je nachdem, was später eintritt). - Die sexuell aktiv mit einer schwangeren Frau sind, ein Kondom verwenden. - Zustimmung, gemäß dem für ihre Region geltenden globalen REVLIMID[®] / Lenalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramm oder der äquivalenten lokalen REMS, je nachdem, was stringenter ist, für den dort angegebenen Zeitraum zu verhüten <p>Frauen und Männer müssen zustimmen auf eine Eizell- bzw. Spermaspende während der Studie und bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion oder bis 4 Wochen nach Abschluss der Therapie mit Lenalidomid (je nachdem, was später eintritt) zu verzichten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hinweis: Die Studienbehandlung kann zu Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva führen und dadurch die Wirksamkeit der Verhütungsmethode verringern.</p> <p>8d. Studienteilnehmer müssen eine ICF unterzeichnen, die feststellt, dass er oder sie den Zweck der Studie und die erforderlichen Studienprozeduren versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Einwilligung muss vor der ersten Studienaktivität, die nicht Bestandteil des Standard of Care (SOC) ist, eingeholt werden.</p> <p>9d. Absicht und Befähigung die Verbote und Restriktionen, die im Studienprotokoll spezifiziert sind, einzuhalten.</p> <p>Ausschlusskriterien Kohorte D</p> <p>1d. Vorherige Behandlung mit einer gegen jegliche Zielstruktur gerichtete CAR-T Therapie</p> <p>2d. Jegliche Therapie zielgerichtet gegen das B-Zell-Reifungsantigen</p> <p>3d. Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>3d.1. Aktive Malignitäten (z.B. die voranschreiten oder eine Änderung der Behandlung in den letzten 24 Monaten notwendig machten) außer der Erkrankung, die in der Studie behandelt wird. Die einzigen erlaubten Ausnahmen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Hautkrebs (nicht-Melanom und Melanom), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Nicht-invasiver Gebärmutterhalskrebs, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Lokalisierter Prostatakrebs (NOM0): <ul style="list-style-type: none"> - Mit einem Gleason Score von ≤6, innerhalb der letzten 24 Monate behandelt oder unbehandelt und unter Beobachtung, - Mit einem Gleason Score von 3+4, der mehr als sechs Monate vor dem vollständigen Screening für die Studie behandelt wurde bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wird, oder - Historie von lokalisiertem Prostatakrebs und Erhalt einer Androgenentzugstherapie bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wird. - Brustkrebs: adäquat behandeltes lobuläres Karzinom in situ oder duktales Karzinom in situ, oder Historie von lokalisiertem Brustkrebs und Erhalt antihormoneller

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Präparate bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malignität, die als geheilt mit minimalem Risiko eines erneuten Auftretens gilt. <p>4d. Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>4d.1. Vorherige Antitumorthérapie vor Apherese:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zielgerichtete Therapie, epigenetische Therapie, Behandlung mit einem investigativen Präparat (einschließlich investigativen Vakzinen) oder einem investigativen invasiven Medizinprodukt innerhalb von 14 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem welche Zeitspanne kürzer ist, oder derzeit Teilnehmerin bzw. Teilnehmer an einer investigativen Studie. - Monoklonale Antikörpertherapie des Multiplen Myeloms innerhalb von 21 Tagen. - Zytotoxische Therapie innerhalb von 14 Tagen. - PI Therapie innerhalb von 14 Tagen. - IMiD Therapie innerhalb von 7 Tagen. - Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen. Wenn jedoch das Strahlungsportal $\leq 5\%$ der Knochenmarksreserve abdeckt, kann ein Einschluss unabhängig vom Enddatum der Radiotherapie erfolgen. <p>5d. Anhaltende Toxizität durch vorherige Krebstherapien muss auf Baseline Werte oder Grad 1 oder weniger abklingen, mit Ausnahme von Alopezie oder peripherer Neuropathie.</p> <p>6d. Kumulative Verabreichung von Kortikosteroiden äquivalent zu ≥ 70 mg Prednison innerhalb von 14 Tagen vor Apherese.</p> <p>7d. Folgende Herzerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herzinsuffizienz Stufe III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) - Herzinfarkt oder Koronararterielle Bypass-Operation ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss - Historie von klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmie oder unerklärter Bewusstlosigkeit, die nicht vasovagal oder auf Dehydratation zurückzuführen ist - Historie schwerer nicht-ischämischer Kardiomyopathie - Beeinträchtigte Herzfunktion (LVEF $< 45\%$) beurteilt mittels Echokardiogramm oder Multiple-Gated-Acquisition (MUGA)-Scan (durchgeführt ≤ 8 Wochen vor Apherese) <p>8d. Bekanntes aktives oder Vorgeschichte einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms.</p> <p>9d. Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung der ICF.</p> <p>10d. Plasmazell-Leukämie bei Screening ($> 2,0 \times 10^9/l$ Plasmazellen bei Standarddifferenzierung), Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS Syndrom (Polyneuropathie,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder primäre Leichtketten (AL)-Amyloidose.</p> <p>11d.Seropositiv auf das Humane Immundefizienz Virus (HIV)</p> <p>12d.Impfung mit abgeschwächtem Lebend-Impfstoff innerhalb von 4 Wochen vor Apherese.</p> <p>13d.Der Studienteilnehmer darf keinen kontinuierlichen unterstützenden Sauerstoff erhalten.</p> <p>14d.Kriterium modifiziert nach Amendment 3</p> <p>14d.1. Kontraindikationen, bekannte lebensbedrohliche Allergien, Überempfindlichkeit, oder Intoleranz gegenüber Cyclophosphamid, Fludarabin, Lenalidomid, oder JNJ-68284528 Hilfsstoffe, einschließlich DMSO</p> <p>15d.Hepatitis B Infektion. Sollte der Infektionsstatus unklar sein, muss dieser quantitativ bestimmt werden.</p> <p>16d.Hepatitis C Infektion (definiert als Anti-Hepatitis C Virus (HCV)-Antikörper-positiv oder HCV-RNA positiv) oder bekannte Historie einer Hepatitis C Infektion. Wenn eine HCV-Infektion in der Historie bekannt ist, kann ein Einschluss erfolgen sofern ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) ≥ 24 Wochen nach Beendigung einer antiviralen Therapie bestätigt ist.</p> <p>17d.Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>17d.1. Schwere Begleiterkrankungen, wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis aktiver viraler oder bakterieller Infektion, die eine systemische antimikrobielle Therapie erforderlich macht, oder unkontrollierter, systemischer fungialer Infektion - Aktive Autoimmunerkrankung oder Historie einer Autoimmunerkrankung innerhalb von 3 Jahren - Offenkundige klinische Evidenz für Demenz oder Bewusstseinsstrübung - Historie des Parkinson-Syndroms oder anderer neurodegenerativer Störungen <p>18d.Jegliche Einschränkungen, die die Möglichkeit, die geplante Therapie im Studienzentrum zu erhalten oder zu tolerieren oder die Einwilligungserklärung zu verstehen beeinträchtigen oder jegliche Umstände, unter welchen nach Einschätzung des Studienarztes eine Studienteilnahme nicht im Interesse des Patienten ist oder welche die gemäß Protokoll spezifizierten Erhebungen verhindert, limitiert oder beeinflusst werden könnten</p> <p>19d.Schwangere bzw. stillende Frauen oder Frauen, die planen während Studienteilnahme und innerhalb eines Jahres nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion oder bis 4 Wochen nach Abbruch der Therapie mit Lenalidomid (je nachdem, was später eintritt) schwanger zu werden</p> <p>20d.Männer, die planen während Studienteilnahme oder innerhalb eines Jahres nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion oder bis</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4 Wochen nach Abbruch der Therapie mit Lenalidomid (je nachdem, was später eintritt) ein Kind zu zeugen</p> <p>21d. Bedeutender chirurgischer Eingriff innerhalb von 2 Wochen vor Apherese oder chirurgischer Eingriff geplant während der Studie oder innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation. (Hinweis: Studienteilnehmer mit geplanten chirurgischen Eingriffen die unter lokaler Anästhesie vorgenommen werden, dürfen teilnehmen.)</p> <p>Einschlusskriterien Kohorte E</p> <p>1e. Kriterium modifiziert nach Amendment 4</p> <p>1e.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 5</p> <p>1e.2. Neu diagnostiziertes multiples Myelom ohne Vorbehandlung (ein Zyklus einer vorherigen Therapie vor Studieneinschluss ist akzeptabel) und als hohes Risiko klassifiziert, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - International Staging System (ISS) Stadium III Kriterien, Beta 2 Mikroglobulin ($\beta 2M$) $\geq 5,5$ mg/l oder - Hohes Risiko durch eines der folgenden zytogenetischen Merkmale wie del(17/17p), t(14;16), t(14;20) und Zuwachs von mindestens 4 Gesamtkopien von (1q) in mindestens 20% der Gesamtpopulation der Plasmazellen <p>2e. Kein Kandidat für eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 65 Jahre oder - Alter 18-65 Jahre mit vorliegenden Komorbiditäten, die einen negativen Einfluss auf die Verträglichkeit einer Hochdosis-Chemotherapie mit SZT oder - Ablehnung einer Hochdosis-Chemotherapie mit SZT als initiale Behandlung <p>3e. Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms gemäß IMWG-Kriterien</p> <p>4e. Kriterium modifiziert nach Amendment 5</p> <p>4e.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 6</p> <p>4e.2. Messbare Krankheitsaktivität bei Screening, definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden; oder - Leichtkettenmyelom wenn die Erkrankung nur über die Freie Leichtketten (FLC) Level im Serum messbar ist: Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis Serum Immunglobulin kappa lambda Freie Leichtketten. <p>Hinweis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Studienteilnehmer, die 1 Zyklus einer Anti-Myelom Therapie vor Studieneinschluss erhalten haben, muss die messbare Krankheitsaktivität von einem lokalen Labor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bei der letzten Untersuchung vor Beginn der Anti-Myelom Therapie untersucht werden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinweis: Lokale Laboruntersuchungen können verwendet werden, um mit einem lokalen Laborergebnis $\geq 125\%$ der Anforderungen (z.B. M-Protein $\geq 1,25$ g/dl bei Verwendung lokaler Labore) eine messbare Erkrankung festzustellen. <p>5e. ECOG Performance Status Grad 0 oder 1</p> <p>6e. Klinische Laborwerte erfüllen die folgenden Kriterien während der Screening Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin: $\geq 8,0$ g/dl (≥ 5 mmol/l) (ohne vorherige Transfusion roter Blutzellen innerhalb der letzten 7 Tage; rekombinantes humanes Erythropoetin erlaubt) - Thrombozyten: $\geq 75 \times 10^9/l$ (ohne vorherige Transfusion innerhalb der letzten 7 Tage) - Absolute Lymphozytenzahl (ALC): $\geq 0,3 \times 10^9/l$ - Absolute Neutrophilenzahl (ANC): $\geq 1 \times 10^9/l$ (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung erlaubt, außer in den letzten 7 Tagen vor Erhebung der Laborparameter) - AST und ALT: $\leq 3,0$ obere Grenze des Normalwertes (ULN) - Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR): ≥ 40 ml/min/1,73 m² basierend auf einer modifizierten Ernährung bei der Berechnung der Formel für Nierenerkrankungen oder einer 24-Stunden-Urin-Kontrolle - Totales Bilirubin: $\leq 2,0$ x ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie wie dem Gilbert Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin von $\leq 1,5$ x ULN erforderlich) - Korrigierter Kalziumspiegel: $\leq 12,5$ mg/dl ($\leq 3,1$ mmol/l) oder freie Kalzium-Ionen $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l) <p>7e. Gebärfähige Frauen müssen einen negativen hochsensitiven Serum Schwangerschaftstest (β-humanes Choriongonadotropin [β-hCG]) bei Screening haben</p> <p>8e. Kriterium modifiziert nach Amendment 4</p> <p>8e.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 6</p> <p>8e.2. Bei Frauen im gebärfähigen Alter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zustimmung zur gleichzeitigen Verwendung von 2 zuverlässigen Verhütungsmethoden ab 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit Lenalidomid bis 1 Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion oder bis 4 Wochen nach Abschluss der Therapie mit Lenalidomid oder bis 3 Monate nach Abschluss der Therapie mit Daratumumab (je nachdem, was später eintritt). Eine der Verhütungsmethoden sollte hochwirksam sein (Fehlerrate $< 1\%$ pro Jahr bei konsistenter und korrekter Anwendung) und eine andere effektive Methode (z.B. männliches Kondom aus Latex oder synthetisches

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kondom, Diaphragma, oder Portiokappe) und der Studienteilnehmer muss zustimmen, beide Methoden anzuwenden. Beispiele hochwirksamer Kontrazeptiva umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anwenderunabhängige Methoden: 1) ausschließlich Gestagen-basierte Implantate, die den Eisprung verhindern; 2) Intrauterinpeessar (intrauterines Hormonfreisetzungssystem), 3) vasktomierter Partner - Anwenderabhängige Methoden: ausschließlich Gestagen-basierte hormonelle Verhütung, die den Eisprung verhindert (oral oder injizierbar). Östrogenhaltige hormonelle Verhütung ist aufgrund des erhöhten Risikos thromboembolischer Ereignisse mit Lenalidomid kontraindiziert. - Gebärfähige Frauen müssen sich an die für ihre Region geltenden Verhütungskriterien halten, die im globalen REVLIMID[®] / Lenalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramm oder in der äquivalenten lokalen Strategie zur Risikobewertung und -minderung (REMS) beschrieben sind, je nachdem welche stringenter sind <p>Zusätzlich zu einer hochwirksamen Verhütungsmethode müssen Männer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei jedem sexuellen Kontakt mit einer gebärfähigen Frau ein Kondom verwenden, auch wenn sie sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen haben, ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung des ICF bis 1 Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion oder bis 4 Wochen nach Abschluss der Therapie mit Lenalidomid oder bis 3 Monate nach Abschluss der Therapie mit Daratumumab (je nachdem, was später eintritt). - Die sexuell aktiv mit einer schwangeren Frau sind, ein Kondom verwenden. - Zustimmung, gemäß dem für ihre Region geltenden globalen REVLIMID[®] / Lenalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramm oder der äquivalenten lokalen REMS, je nachdem, was stringenter ist, für den dort angegebenen Zeitraum zu verhüten <p>Frauen und Männer müssen zustimmen auf eine Eizell- bzw. Spermiaspende während der Studie und bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion oder bis 4 Wochen nach Abschluss der Therapie mit Lenalidomid oder bis 3 Monate nach Abschluss der Therapie mit Daratumumab (je nachdem, was später eintritt) zu verzichten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hinweis: Die Studienbehandlung kann zu Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva führen und dadurch die Wirksamkeit der Verhütungsmethode verringern.</p> <p>9e. Studienteilnehmer müssen eine ICF unterzeichnen, die feststellt, dass er oder sie den Zweck der Studie und die erforderlichen Studienprozeduren versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Einwilligung muss vor der ersten Studienaktivität, die nicht Bestandteil des Standard of Care (SOC) ist, eingeholt werden.</p> <p>10e. Absicht und Befähigung die Verbote und Restriktionen, die im Studienprotokoll spezifiziert sind, einzuhalten.</p> <p>11e. In Amendment 5 hinzugefügtes Kriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter \geq18 Jahre <p>Ausschlusskriterien Kohorte E</p> <p>1e. Aktive Malignitäten (z.B. die voranschreiten oder eine Änderung der Behandlung in den letzten 24 Monaten notwendig machten) außer der Erkrankung, die in der Studie behandelt wird. Die einzigen erlaubten Ausnahmen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Hautkrebs (nicht-Melanom und Melanom), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Nicht-invasiver Gebärmutterhalskrebs, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Lokalisierter Prostatakrebs (N0M0): <ul style="list-style-type: none"> - Mit einem Gleason Score von \leq6, innerhalb der letzten 24 Monate behandelt oder unbehandelt und unter Beobachtung, - Mit einem Gleason Score von 3+4, der mehr als sechs Monate vor dem vollständigen Screening für die Studie behandelt wurde bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wird, oder - Historie von lokalisiertem Prostatakrebs und Erhalt einer Androgenentzugstherapie bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wird. - Brustkrebs: adäquat behandeltes lobuläres Karzinom in situ oder duktales Karzinom in situ, oder Historie von lokalisiertem Brustkrebs und Erhalt antihormoneller Präparate bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wird. - Malignität, die als geheilt mit minimalem Risiko eines erneuten Auftretens gilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2e. Kriterium modifiziert nach Amendment 4</p> <p>2e.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 6</p> <p>2e.2. Vorherige Therapie einer Plasmazellerkrankung bzw. eines multiplen Myeloms mit Ausnahme von einem Zyklus einer Anti-Myelom Therapie zu irgendeinem Zeitpunkt vor Studieneinschluss</p> <p>3e. Frailty Index ≥ 2 gemäß Myeloma Geriatric Assessment Score</p> <p>4e. Periphere Neuropathie oder neuropathischer Schmerz Grad 2 oder höher gemäß der Definition der National Cancer Institute-Common Technology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 5</p> <p>5e. Folgende Herzerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herzinsuffizienz Stufe III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) - Herzinfarkt oder Koronararterielle Bypass-Operation (CABG) ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss - Historie von klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmie oder unerklärter Bewusstlosigkeit, die nicht vasovagal oder auf Dehydration zurückzuführen ist - Historie schwerer nicht-ischämischer Kardiomyopathie - Beeinträchtigte Herzfunktion (LVEF $< 45\%$) beurteilt mittels Echokardiogramm oder Multiple-Gated-Acquisition (MUGA)-Scan (durchgeführt ≤ 8 Wochen vor Apherese) - 12-Kanal EKG mit einem Baseline QTcF Intervall > 470 msec bei Screening <p>6e. Erhalt eines starken CYP3A4 Induktor innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor der Induktionstherapie</p> <p>7e. Bekanntes aktives oder Vorgeschichte einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms.</p> <p>8e. Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung der ICF.</p> <p>9e. Plasmazell-Leukämie bei Screening ($> 2,0 \times 10^9/l$ Plasmazellen bei Standarddifferenzierung), Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder primäre Leichtketten (AL)-Amyloidose.</p> <p>10e. Seropositiv auf das Humane Immundefizienz Virus (HIV)</p> <p>11e. Impfung mit abgeschwächtem Lebend-Impfstoff innerhalb von 4 Wochen vor Apherese.</p> <p>12e. Hepatitis B Infektion. Sollte der Infektionsstatus unklar sein, muss dieser quantitativ bestimmt werden.</p> <p>13e. Hepatitis C Infektion (definiert als Anti-Hepatitis C Virus (HCV)-Antikörper-positiv oder HCV-RNA positiv) oder bekannte Historie einer Hepatitis C Infektion. Wenn eine HCV-Infektion in der Historie bekannt ist, kann ein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einschluss erfolgen sofern ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) ≥ 24 Wochen nach Beendigung einer antiviralen Therapie bestätigt ist.</p> <p>14e. Der Studienteilnehmer darf keinen kontinuierlichen unterstützenden Sauerstoff erhalten.</p> <p>15e. Folgende Lungenerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit einer expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV1) $< 50\%$ des vorhergesagten Normalwerts (für Personen ≥ 65 Jahre FEV1 $< 50\%$ oder DLCO $< 50\%$) - Moderates oder schweres persistierendes Asthma in den letzten 2 Jahren oder derzeit unkontrolliertes Asthma jeglicher Klassifizierung (Patienten mit derzeit kontrolliertem intermittierendem Asthma oder kontrolliertem leichtem persistierendem Asthma dürfen in die Studie eingeschlossen werden) <p>16e. Kontraindikationen, bekannte lebensbedrohliche Allergien, Überempfindlichkeit, oder Intoleranz gegenüber Bor, Mannit, Hyaluronidase, Sorbit, Kortikosteroiden, monoklonalen Antikörpern oder humane Proteinen, Cyclophosphamid, Fludarabin, Lenalidomid, Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason, oder JNJ-68284528 Hilfsstoffen, einschließlich DMSO</p> <p>17e. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>17e.1. Schwere Begleiterkrankungen, wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis aktiver viraler oder bakterieller Infektion, die eine systemische antimikrobielle Therapie erforderlich macht, oder unkontrollierter, systemischer fungaler Infektion - Aktive Autoimmunerkrankung oder Historie einer Autoimmunerkrankung innerhalb von 3 Jahren - Offenkundige klinische Evidenz für Demenz oder Bewusstseinstörung - Historie des Parkinson-Syndroms oder anderer neurodegenerativer Störungen <p>18e. Jegliche Einschränkungen, die die Möglichkeit, die geplante Therapie im Studienzentrum zu erhalten oder zu tolerieren oder die Einwilligungserklärung zu verstehen beeinträchtigen oder jegliche Umstände, unter welchen nach Einschätzung des Studienarztes eine Studienteilnahme nicht im Interesse des Patienten ist oder welche die gemäß Protokoll spezifizierten Erhebungen verhindert, limitiert oder beeinflusst werden könnten</p> <p>19e. Schwangere bzw. stillende Frauen oder Frauen, die planen während Studienteilnahme und innerhalb eines Jahres nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion oder bis 4 Wochen nach Abbruch der Therapie mit Lenalidomid oder bis 3 Monate nach Abbruch der Therapie mit Daratumumab (je nachdem, was später eintritt) schwanger zu werden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>20e. Männer, die planen während Studienteilnahme oder innerhalb eines Jahres nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion oder bis 4 Wochen nach Abbruch der Therapie mit Lenalidomid oder bis 3 Monate nach Abbruch der Therapie mit Daratumumab (je nachdem, was später eintritt) ein Kind zu zeugen</p> <p>21e. Bedeutender chirurgischer Eingriff innerhalb von 2 Wochen vor Apherese oder chirurgischer Eingriff geplant während der Studie oder innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation. (Hinweis: Studienteilnehmer mit geplanten chirurgischen Eingriffen die unter lokaler Anästhesie vorgenommen werden, dürfen teilnehmen.)</p> <p>22e. In Amendment 5 gelöscht Kriterium</p> <p>Einschlusskriterien Kohorte F</p> <p>1f. Dokumentierte Neudiagnose eines multiplen Myeloms gemäß IMWG-Kriterien</p> <p>2f. Ein über die Erkrankungskriterien des International Staging Systems (ISS) klassifiziertes Stage I oder II multiples Myelom mit Standard Risiko, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stage I: $\beta 2$ Mikroglobulin ($\beta 2M$) $< 3,5$ mg/l und Serum Albumin $\geq 3,5$ g/dl oder - Stage II: Serum $\beta 2$ Mikroglobulin $< 3,5$ mg/l aber Serum Albumin $< 3,5$ g/dl; oder Serum $\beta 2$ Mikroglobulin 3,5 bis $< 5,5$ mg/l unabhängig von der Höhe des Serumalbuminspiegels <p>3f. Kriterium modifiziert nach Amendment 5</p> <p>3f.1. Kriterium modifiziert nach Amendment 6</p> <p>3f.2. Erhalt einer Erstbehandlung wie folgt. Die Dosierung bzw. das Behandlungsschema der verabreichten Zyklen entspricht dem Therapiestandard. Es ist zulässig, dass einer der aufgeführten Wirkstoffe in denen im Protokoll spezifizierten Regime für bis zu 1 Zyklus fehlt (z.B. aufgrund von Toxizität zurückgehalten). Zulässige Kombinationen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens 5 bis 8 Zyklen einer Erstbehandlung mit Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd). Die Dosierung bzw. das Behandlungsschema der Zyklen entspricht dem Therapiestandard. Oder - Mindestens 4 bis 8 Zyklen einer Erstbehandlung mit Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) oder - Mindestens 4 bis 8 Zyklen einer Erstbehandlung mit einem Carfilzomib-basierten Dreifach- oder Vierfachregime <p>4f. Der Patient muss ein dokumentiertes Wirksamkeitsansprechen von VGPR oder besser aufweisen,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ohne voranschreitende Erkrankung vor Studieneinschluss, gemäß IMWG 2016 Kriterien</p> <p>5f. ECOG Performance Status Grad 0 oder 1</p> <p>6f. Klinische Laborwerte erfüllen die folgenden Kriterien während der Screening Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin: $\geq 8,0$ g/dl (≥ 5 mmol/l) (ohne vorherige Transfusion roter Blutzellen innerhalb der letzten 7 Tage; rekombinantes humanes Erythropoetin erlaubt) - Thrombozyten: $\geq 50 \times 10^9/l$ (ohne vorherige Transfusion innerhalb der letzten 7 Tage) - Absolute Lymphozytenzahl (ALC): $\geq 0,3 \times 10^9/l$ - Absolute Neutrophilenzahl (ANC): $\geq 0,75 \times 10^9/l$ (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung erlaubt, außer in den letzten 7 Tagen vor Erhebung der Laborparameter) - AST und ALT: $\leq 3,0$ obere Grenze des Normalwertes (ULN) - Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR): ≥ 40 ml/min/1,73 m² basierend auf einer modifizierten Ernährung bei der Berechnung der Formel für Nierenerkrankungen oder einer 24-Stunden-Urin-Kontrolle - Totales Bilirubin: $\leq 2,0 \times$ ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie wie dem Gilbert Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin von $\leq 1,5 \times$ ULN erforderlich) - Korrigierter Kalziumspiegel: $\leq 12,5$ mg/dl ($\leq 3,1$ mmol/l) oder freie Kalzium-Ionen $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l) <p>7f. Gebärfähige Frauen müssen einen negativen hochsensitiven Serum Schwangerschaftstest (β-humanes Choriongonadotropin [β-hCG]) bei Screening haben</p> <p>8f. Gebärfähige Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zustimmung zur Verwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode (Fehlerrate $< 1\%$ bei konsistenter und korrekter Anwendung) und zur Einhaltung dieser ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (ICF) bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion. Beispiele hochwirksamer Kontrazeptiva umfassen: <ul style="list-style-type: none"> - Anwenderunabhängige Methoden: 1) ausschließlich Gestagen-basierte Implantate, die den Eisprung verhindern; 2) Intrauterinpressar (intrauterines Hormonfreisetzungssystem), 3) vasktomierter Partner - Anwenderabhängige Methoden: 1) orale, intravaginale oder transdermale kombinierte (Östrogen- und Gestagen-enthaltende) hormonelle Kontrazeptiva, die den Eisprung verhindern; 2) orales oder injizierbares Gestagen-basierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hormonelle Kontrazeptiva, die den Eisprung verhindern.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusätzlich zu einer hochwirksamen Verhütungsmethode müssen Männer: <ul style="list-style-type: none"> - Die sexuell aktiv mit einer gebärfähigen Frau sind, der Verwendung einer Barrieremethode zur Verhütung (z.B. Kondom mit spermizidem Schaum/Gel/Creme/Suppositorium) ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der ICF bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion zustimmen - Die sexuell aktiv mit einer schwangeren Frau sind, ein Kondom verwenden. - Frauen und Männer müssen zustimmen auf eine Eizell- bzw. Spermaspende während der Studie und bis ein Jahr nach Erhalt der JNJ-68284528 Infusion zu verzichten. <p>Hinweis: Die Studienbehandlung kann zu Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva führen und dadurch die Wirksamkeit der Verhütungsmethode verringern.</p> <p>9f. Studienteilnehmer müssen eine ICF unterzeichnen, die feststellt, dass er oder sie den Zweck der Studie und die erforderlichen Studienprozeduren versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Einwilligung muss vor der ersten Studienaktivität, die nicht Bestandteil des Standard of Care (SOC) ist, eingeholt werden.</p> <p>10f. Absicht und Befähigung die Verbote und Restriktionen, die im Studienprotokoll spezifiziert sind, einzuhalten.</p> <p>11f. In Amendment 5 hinzugefügtes Kriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 18 Jahre <p>12f. In Amendment 5 hinzugefügtes Kriterium</p> <p>12f. Kriterium modifiziert nach Amendment 6</p> <p>12f.1. Der Studienteilnehmer darf bis zu 1 Zyklus einer alternativen Anti-Myelom Therapie vor der im Protokoll spezifizierten Erstbehandlungsregime erhalten.</p> <p>Ausschlusskriterien Kohorte F</p> <p>1f. Aktive Malignitäten (die voranschreiten oder eine Änderung der Behandlung in den letzten 24 Monaten notwendig machten) außer der Erkrankung, die in der Studie behandelt wird. Die einzigen erlaubten Ausnahmen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Hautkrebs (nicht-Melanom und Melanom), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Nicht-invasiver Gebärmutterhalskrebs, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. - Lokalisierter Prostatakrebs (NOMO):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Mit einem Gleason Score von ≤ 6, innerhalb der letzten 24 Monate behandelt oder unbehandelt und unter Beobachtung, - Mit einem Gleason Score von 3+4, der mehr als sechs Monate vor dem vollständigen Screening für die Studie behandelt wurde bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wird, oder - Historie von lokalisiertem Prostatakrebs und Erhalt einer Androgenentzugstherapie bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wird. - Brustkrebs: adäquat behandeltes lobuläres Karzinom in situ oder duktales Karzinom in situ, oder Historie von lokalisiertem Brustkrebs und Erhalt antihormoneller Präparate bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens als sehr gering eingeschätzt wird. - Malignität, die als geheilt mit minimalem Risiko eines erneuten Auftretens gilt. <p>2f. Vorherige Antitumorthherapie vor Apherese:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorherige Behandlung mit einer anderen CAR-T Therapie - Jegliche Therapie, die gegen das B-Zell-Reifungsantigen gerichtet ist - Erhalt einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation - Zielgerichtete Therapie, epigenetische Therapie, Behandlung mit einem investigativen Arzneimittel, einer investigativen Intervention (einschließlich investigativen Vakzinen) oder einem investigativen invasiven Medizinprodukt innerhalb von 14 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem welche Zeitspanne kürzer ist, oder derzeit Teilnehmerin bzw. Teilnehmer an einer investigativen Studie. - Monoklonale Antikörpertherapie des multiplen Myeloms innerhalb von 21 Tagen. - Zytotoxische Therapie innerhalb von 14 Tagen. - PI Therapie innerhalb von 14 Tagen. - IMiD Therapie innerhalb von 7 Tagen. - Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen. Wenn jedoch das Strahlungsportal $\leq 5\%$ der Knochenmarksreserve abdeckt, kann ein Einschluss unabhängig vom Enddatum der Radiotherapie erfolgen. <p>3f. Kumulative Verabreichung von Kortikosteroiden äquivalent zu ≥ 70 mg Prednison innerhalb von 7 Tagen vor Apherese.</p> <p>4f. Anhaltende Toxizität durch vorherige Krebstherapien muss auf Baseline Werte oder Grad 1 oder weniger abklingen, mit Ausnahme von Alopezie oder peripherer Neuropathie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5f. Bedeutender chirurgischer Eingriff innerhalb von 2 Wochen vor Apherese oder chirurgischer Eingriff geplant während der Studie oder innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation. (Hinweis: Studienteilnehmer mit geplanten chirurgischen Eingriffen die unter lokaler Anästhesie vorgenommen werden, dürfen teilnehmen.)</p> <p>6f. Folgende Herzerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herzinsuffizienz Stufe III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) - Herzinfarkt oder Koronararterielle Bypass-Operation ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss - Historie von klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmie oder unerklärter Bewusstlosigkeit, die nicht vasovagal oder auf Dehydration zurückzuführen ist - Historie schwerer nicht-ischämischer Kardiomyopathie - Beeinträchtigte Herzfunktion (LVEF <45%) beurteilt mittels Echokardiogramm oder Multiple-Gated-Acquisition (MUGA)-Scan (durchgeführt ≤ 8 Wochen vor Apherese) <p>7f. Bekanntes aktives oder Vorgeschichte einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms.</p> <p>8f. Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung der ICF.</p> <p>9f. Plasmazell-Leukämie bei Screening (>2,0 x 10⁹/L Plasmazellen bei Standarddifferenzierung), Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder primäre Leichtketten (AL)-Amyloidose.</p> <p>10f. Seropositiv auf das Humane Immundefizienz Virus (HIV)</p> <p>11f. Impfung mit abgeschwächtem Lebend-Impfstoff innerhalb von 4 Wochen vor Apherese.</p> <p>12f. Hepatitis B Infektion. Sollte der Infektionsstatus unklar sein, muss dieser quantitativ bestimmt werden.</p> <p>13f. Hepatitis C Infektion (definiert als Anti-Hepatitis C Virus (HCV)-Antikörper-positiv oder HCV-RNA positiv) oder bekannte Historie einer Hepatitis C Infektion. Wenn eine HCV-Infektion in der Historie bekannt ist, kann ein Einschluss erfolgen sofern bestehende virologisches Ansprechen (SVR) ≥24 Wochen nach Beendigung einer antiviralen Therapie bestätigt ist.</p> <p>14f. Der Studienteilnehmer darf keinen kontinuierlichen unterstützenden Sauerstoff erhalten.</p> <p>15f. Kontraindikationen, bekannte lebensbedrohliche Allergien, Überempfindlichkeit, oder Intoleranz gegenüber Cyclophosphamid, Fludarabin, oder cilta-cel Hilfsstoffen, einschließlich DMSO</p> <p>16f. Schwere Begleiterkrankungen, wie:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Nachweis aktiver viraler oder bakterieller Infektion, die eine systemische antimikrobielle Therapie erforderlich macht, oder unkontrollierter, systemischer fungialer Infektion - Aktive Autoimmunerkrankung oder Historie einer Autoimmunerkrankung innerhalb von 3 Jahren - Offenkundige klinische Evidenz für Demenz oder Bewusstseinsstrübung - Historie des Parkinson-Syndroms oder anderer neurodegenerativer Störungen <p>17f. Jegliche Einschränkungen, die die Möglichkeit, die geplante Therapie im Studienzentrum zu erhalten oder zu tolerieren oder die Einwilligungserklärung zu verstehen beeinträchtigen oder jegliche Umstände, unter welchen nach Einschätzung des Studienarztes eine Studienteilnahme nicht im Interesse des Patienten ist oder welche die gemäß Protokoll spezifizierten Erhebungen verhindert, limitiert oder beeinflusst werden könnten</p> <p>18f. Schwangere bzw. stillende Frauen oder Frauen, die planen während Studienteilnahme oder innerhalb eines Jahres nach Erhalt der cilta-cel Infusion schwanger zu werden</p> <p>19f. Männer, die planen während Studienteilnahme oder innerhalb eines Jahres nach Erhalt der cilta-cel Infusion ein Kind zu zeugen</p> <p>Studienort: Kohorte A: 2 Studienzentren in Belgien, 2 Studienzentren in Israel, 2 Studienzentren in Spanien, 5 Studienzentren in den USA Kohorte B: Die Information liegt nicht vor. Kohorte C: Die Information liegt nicht vor. Kohorte D: Die Information liegt nicht vor. Kohorte E: Die Information liegt nicht vor. Kohorte F: Die Information liegt nicht vor.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><u>Kohorte A, B, C & F</u></p> <p>Apherese JNJ-68284528 wird aus mononuklearen peripheren Blutzellen des Patienten hergestellt, die mittels Apherese zu Studienbeginn entnommen werden.</p> <p>Überbrückungstherapie Falls klinisch notwendig zur Aufrechterhaltung der Krankheitsstabilität zwischen Apherese und Verabreichung der Studienmedikation, kann nach individueller Beurteilung und mit Erlaubnis des Sponsors eine Überbrückungstherapie initiiert werden. Dabei handelt es sich um eine Kurzzeitbehandlung (ungefähr 1-2 Zyklen) zur Reduktion der Tumorlast, die ebenfalls</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapien umfassen kann, mit denen der Studienteilnehmer bisher noch nicht behandelt wurde. Sollte nach Überbrückungstherapie eine Complete Response (CR) erreicht sein, erfolgt keine Verabreichung von JNJ-68284528 an den jeweiligen Studienteilnehmer.</p> <p>Konditionierungstherapie</p> <p>Nach der Produktion und Freigabe von JNJ-68284528 wird eine Konditionierungstherapie mit 300 mg/m² Cyclophosphamid intravenös (i.v.) und 30 mg/m² Fludarabin i.v. jeweils täglich über einen Zeitraum von drei Tagen verabreicht. Für Patienten mit einer eGFR von 30 bis 70 mL/min./1,73m² soll die Dosierung von Fludarabin auf 24 mg/m² reduziert werden. Zweck der Konditionierungstherapie ist die Lymphdepletion und die Förderung der CAR-T Zellexpansion in den Studienteilnehmern.</p> <p>Studienmedikation</p> <p>JNJ-68284528 wird als einmalige Infusion verabreicht. Die Verabreichung erfolgt unter der empfohlenen Phase 2 Dosierung (RP2D) der Studie MMY2001 (CARTITUDE-1) von 0,75 x 10⁶ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/kg 5 bis 7 Tage nach Start der Konditionierungstherapie unter Berücksichtigung des Site Investigational Product Procedures Manual (SIPPM) und der Inventigational Product Preparation Instructions (IPPI).</p> <p><u>Kohorte D</u></p> <p>Apherese</p> <p>JNJ-68284528 wird aus mononuklearen peripheren Blutzellen des Patienten hergestellt, die mittels Apherese zu Studienbeginn entnommen werden.</p> <p>Überbrückungstherapie</p> <p>Bei einer ausreichenden hämatologischen Erholung von der autologen Stammzelltransplantation (ASZT) (absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥1 x 10⁹ l und Thrombozytenzahl ≥75 x 10⁹ l) wird nach der Apherese und vor der Konditionierungstherapie eine Überbrückungstherapie mit 10 mg Lenalidomid täglich für einen oder mehr Zyklen initiiert. Alternative Überbrückungstherapien anstelle von oder zusätzlich zu Lenalidomid können mit Erlaubnis des Sponsors durchgeführt werden. Ziel der Überbrückungstherapie ist es, die Myelomlast vor der Chemotherapie zur Lymphdepletion und der Verabreichung von JNJ-68284528 zu reduzieren.</p> <p>Konditionierungstherapie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nach der Produktion und Freigabe von JNJ-68284528 wird eine Konditionierungstherapie mit 300 mg/m² Cyclophosphamid intravenös (i.v.) und 30 mg/m² Fludarabin i.v. jeweils täglich über einen Zeitraum von drei Tagen verabreicht. Für Patienten mit einer eGFR von 30 bis 70 ml/min./1,73 m² soll die Dosierung von Fludarabin auf 24 mg/m² reduziert werden. Zweck der Konditionierungstherapie ist die Lymphdepletion und die Förderung der CAR-T Zellexpansion in den Studienteilnehmern.</p> <p>Studienmedikation</p> <p>JNJ-68284528 wird als einmalige Infusion verabreicht. Die Verabreichung erfolgt unter der empfohlenen Phase 2 Dosierung (RP2D) der Studie MMY2001 (CARTITUDE-1) von 0,75 x 10⁶ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/kg 5 bis 7 Tage nach Start der Konditionierungstherapie unter Berücksichtigung des Site Investigational Product Procedures Manual (SIPPM) und der Inventigational Product Preparation Instructions (IPPI).</p> <p>Die Verabreichung von JNJ-68284528 erfolgt nach einer gestaffelten Dosierungsstrategie. Nach Verabreichung an die ersten fünf Studienteilnehmer muss eine Beobachtungszeit von mindestens vier Wochen vor Verabreichung an die nächsten Studienteilnehmer eingehalten werden, damit das Data Monitoring Committee (DMC) zunächst die Sicherheit prüfen kann.</p> <p>Erhaltungstherapie</p> <p>Mindestens 21 Tage nach Verabreichung von JNJ-68284528 und nach Abklingen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CNS) oder neurologischen Toxizitäten wird einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid initiiert. Die initiale Dosierung hängt dabei vom Grad der hämatologischen Regenerierung ab. Darüber hinaus setzt die Einleitung einer Behandlung mit Lenalidomid voraus, dass der Prüfarzt oder der Sponsor keine weiteren Sicherheitsbedenken haben. Die Gabe von Lenalidomid erfolgt bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, oder für zwei Jahre nach Verabreichung von JNJ-68284528, je nachdem, was zuerst auftritt.</p> <p>Die Verabreichung der Lenalidomid-Erhaltungstherapie erfolgt ebenfalls nach einer gestaffelten Dosierungsstrategie. Die ersten fünf Studienteilnehmer, denen JNJ-68284528 verabreicht wurde, erhalten nachfolgend keine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Nach einer vierwöchigen Beobachtungszeit und anschließender Evaluation der Sicherheitsdaten dieser Studienteilnehmer, erhalten die nächsten fünf Studienteilnehmer, abhängig von der Empfehlung des DMC, Lenalidomid nach Verabreichung von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>JNJ-68284528. Nach einer weiteren vierwöchigen Beobachtungszeit und Überprüfung der Sicherheitsdaten der Studienteilnehmer, die Lenalidomid nach Verabreichung von JNJ-68284528 erhalten haben, erfolgt die Entscheidung zum Behandlungsplan aller weiteren Studienteilnehmer der Kohorte D.</p> <p><u>Kohorte E</u></p> <p>Induktionstherapie</p> <p>Zu Beginn der Studie erhalten alle Studienteilnehmer eine Induktionstherapie mit der Vierfach-Wirkstoffkombination Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd), je nach Verträglichkeit. Vor Studieneinschluss können sich die Studienteilnehmer einem Zyklus einer Anti-Myelomtherapie nach Wahl des Arztes erhalten.</p> <p>Apherese</p> <p>JNJ-68284528 wird aus mononuklearen peripheren Blutzellen des Patienten hergestellt, die mittels Apherese nach Zyklus 1 oder 2 des D-VRd Induktionsregimes gewonnen werden.</p> <p>Im Falle einer bestätigten Krankheitsprogression können die Studienteilnehmer nach Ermessen des Prüfarztes eine Mobilisierung und Entnahme peripherer Stammzellen nach Zyklus 3 oder 4 der Induktionstherapie und nach Apherese erhalten, um eine Salvage-ASZT zu ermöglichen.</p> <p>Konditionierungstherapie</p> <p>Nach der Produktion und Freigabe von JNJ-68284528 wird eine Konditionierungstherapie mit 300 mg/m² Cyclophosphamid intravenös (i.v.) und 30 mg/m² Fludarabin i.v. jeweils täglich über einen Zeitraum von drei Tagen verabreicht. Für Patienten mit einer eGFR von 30 bis 70 ml/min./1,73 m² soll die Dosierung von Fludarabin auf 24 mg/m² reduziert werden. Zweck der Konditionierungstherapie ist die Lymphdepletion und die Förderung der CAR-T Zellexpansion in den Studienteilnehmern.</p> <p>Studienmedikation</p> <p>JNJ-68284528 wird als einmalige Infusion verabreicht. Die Verabreichung erfolgt unter der empfohlenen Phase 2 Dosierung (RP2D) der Studie MMY2001 (CARTITUDE-1) von 0,75 x 10⁶ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/kg 5 bis 7 Tage nach Start der Konditionierungstherapie unter Berücksichtigung des Site Investigational Product Procedures Manual (SIPPM) und der Investigational Product Preparation Instructions (IPPI).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Verabreichung von JNJ-68284528 erfolgt nach einer gestaffelten Dosierungsstrategie. Zwischen der Verabreichung von JNJ-68284528 an die ersten fünf Studienteilnehmer erfolgt eine regelmäßige Überprüfung durch das DMC in einem Zeitraum von mindestens zwei Wochen. Nach Verabreichung von JNJ-68284528 werden die Sicherheitsdaten der ersten fünf Studienteilnehmer auf potenzielle pharmakodynamische Interaktionen zwischen der Induktionstherapie mit D-VRd und JNJ-68284528 hin überprüft.</p> <p>Konsolidierungstherapie</p> <p>Mindestens 21 Tage nach Verabreichung von JNJ-68284528 und nach Abklingen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CNS) oder neurologischen Toxizitäten wird einer Konsolidierungstherapie mit Lenalidomid initiiert. Die initiale Dosierung hängt dabei vom Grad der hämatologischen Erholung ab. Darüber hinaus setzt die Einleitung einer Behandlung mit Lenalidomid voraus, dass der Prüfarzt oder der Sponsor keine weiteren Sicherheitsbedenken haben. Die Gabe von Lenalidomid erfolgt bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, oder für zwei Jahre nach Verabreichung von JNJ-68284528, je nachdem, was zuerst auftritt. Zur Beurteilung der Sicherheit einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid werden die Sicherheitsdaten der ersten fünf Studienteilnehmer regelmäßig vom DMC überprüft.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation der Gesamtrate der Minimal Residual Disease (MRD) Negativitätsrate von Studienteilnehmern, die JNJ-68284528 erhalten haben <p>Sekundäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation der Wirksamkeit von JNJ-68284528 - Weiterführende Charakterisierung der MRD-Negativität - Charakterisierung der Verträglichkeit von JNJ-68284528 - Charakterisierung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von JNJ-68284528 - Beurteilung der Immunogenität von JNJ-68284528 <p>Explorative Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Weiterführende Charakterisierung von JNJ-68284528 - Untersuchung von Änderungen in patientenberichteten Endpunkten (PRO) nach Behandlung mit JNJ-68284528 - Beurteilung symptomatischer unerwünschter Ereignisse aus der Patientenperspektive über patientenberichtete Endpunkte der Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Charakterisierung der Auswirkung vom JNJ-68284528 CAR-T Prozess auf die Nutzung medizinischer Ressourcen - Charakterisierung potenzieller früher klinischer, translationaler und bildgebender Marker für Neurotoxizität (prädiktive Marker)
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Hypothese</p> <p>JNJ-68284528 induziert in den untersuchten klinischen Settings ein tiefes Ansprechen, gemessen an der Minimal Residual Disease (MRD) Negativitätsrate</p> <p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRD-Negativitätsrate bei einem Schwellenwert von 10^{-5} wie von den International Myeloma Working Group (IMWG) Kriterien definiert unter Verwendung von Next Generation Sequenzierung (NGS) oder Next Generation Flow (NGF) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Overall Response Rate (ORR) (partial response (PR) oder besser) wie von den IMWG Response-Kriterien definiert - Very good partial response (VGPR)-Rate - Clinical Benefit Rate (CBR) definiert als ORR (=sCR + CR + VGPR + PR) + Minimal Response (MR) - Dauer des Ansprechens - Zeit bis zum Ansprechen - MRD-Negativitätsrate nach 12 Monaten für Studienteilnehmer die eine Complete Response (CR) erreicht haben (CR MRD neg 12 month) - Zeit bis zur MRD-Negativität - Dauer der MRD-Negativität - MRD-Negativitätsrate über die klinischen Ansprechgruppen (CR, sCR, VGPR) - Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse, Laboregebnisse und andere Verträglichkeitsparameter - Pharmakokinetische und pharmakodynamische Marker einschließlich aber nicht ausschließlich der Depletion von löslichem BCMA und BCMA-exprimierenden Zellen, Konzentrationen systemischer entzündlicher Zytokine und immunbezogener Proteine, und Marker der CAR-T Zellaktivierung, Expansion (Proliferation) und Persistenz durch Überwachung der Anzahl CAR-T positiver Zellen und CAR Transgen-Level - Präsenz von Antikörpern gegen JNJ-68284528 <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfreies Überleben (PFS) - Gesamtüberleben (OS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate (wenn Positronen-Emissionstomographie (PET) lokal verfügbar ist) - Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome unter Verwendung des MySim-Q (Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire) Gesamtsymptomwert - Veränderung gegenüber Baseline in gesundheitsbezogener Lebensqualität (Symptome, Funktion und Wohlbefinden) anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30, MySim-Q, Patient Global Impression of Change (PGIC) und Patient Global Impression of Severity (PGIS) - PRO-CTCAE Bericht anhand validierter Fragen - Anzahl der Studienteilnehmer mit Art und Dauer des Krankenhausaufenthaltes und medizinische Kontakte insgesamt - Qualitative Änderungen in der Beurteilung des Schriftbildes - T_{max}, C_{max} und phänotypische Analyse der CAR-T Zellen - Neurologische Bildgebung (CT/MRI/PET)
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Es werden keine formalen statistischen Hypothesentests durchgeführt. Die Fallzahlen der einzelnen Kohorte werden gewählt, um die für die vorläufige Wirksamkeit und Sicherheit erforderlichen Daten zu sammeln.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	<p>Da es sich um einarmige Studien-Kohorten handelt, wird keine Randomisierung vorgenommen. Studienteilnehmer werden auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien, die für jede Kohorte definiert wurden, in eine Kohorte eingeschlossen.</p> <p>Studienteilnehmer die sowohl für Kohorte A als auch Kohorte B infrage kommen, müssen in Kohorte B eingeschlossen werden.</p>
9	Verblindung	Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>All Enrolled Set Alle Studienteilnehmer, die apheresiert wurden.</p> <p>Modified Intention-To-Treat (mITT) Analyse-Set:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kohorte A, B, C, D und F: Alle Studienteilnehmer, die JNJ-68284528 in etablierter Zieldosierung erhalten haben. - Kohorte E: Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der D-VRd Induktionstherapie und JNJ-68284528 in etablierter Zieldosierung erhalten haben. <p>All-Treated Analyse-Set: Alle Studienteilnehmer, die JNJ-68284528 erhalten haben.</p> <p>Pharmakokinetisches Analyse-Set:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle Studienteilnehmer, die JNJ-68284528 erhalten haben und für die mindestens eine pharmakokinetische Erhebung nach Infusion verfügbar ist. Pharmakokinetische Daten von Studienteilnehmern, die Daratumumab in Kohorte E erhalten haben und für die mindestens eine pharmakokinetische Erhebung verfügbar ist, können in dieses Analyse-Set einbezogen werden.</p> <p>Immunogenetisches Analyse-Set:</p> <p>Alle Studienteilnehmer, die JNJ-68284528 erhalten haben und für die mindestens eine immunogenetische Erhebung nach Infusion verfügbar ist. Immunogenetische Daten von Studienteilnehmern, die Daratumumab in Kohorte E erhalten haben und für die mindestens eine immunogenetische Erhebung verfügbar ist, können in dieses Analyse-Set einbezogen werden.</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Die primäre Analyse für jede Kohorte erfolgt ungefähr 1 Jahr nachdem der letzte Studienteilnehmer der jeweiligen Kohorte die Infusion mit JNJ-68284528 erhalten hat und basiert auf dem mITT-Set.</p> <p>Das Ende der Kohorten A, B, C und F ist definiert als zwei Jahre, nachdem der erste Studienteilnehmer die initiale Infusion mit JNJ-68284528 erhielt. Das Ende der Kohorten D und E ist definiert als zweieinhalb Jahre, nachdem der erste Studienteilnehmer die initiale Infusion mit JNJ-68284528 erhielt.</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, welche zu allen Erhebungszeitpunkten nach Infusion MRD-Negativität basierend auf Knochenmarksaspirat aufweisen. Als Schwellenwert für die primäre Analyse ist 10^{-5} festgelegt, zudem können andere Schwellenwerte (10^{-4} und 10^{-6}) berücksichtigt werden. Die Rate wird inkl. zweiseitigem 95%-KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode angegeben. - MRD-Negativitätsrate nach 12 Monaten bei vollständigem Ansprechen ist definiert als Anteil von Studienteilnehmern, die nach Infusion mit JNJ-68284528 (Kohorten A, B, C, D, F) bzw. der ersten Dosis D-VRd (Kohorte E) MRD-Negativität basierend auf Knochenmarksaspirat aufweisen und nach 12 Monaten (+/- 3 Monate) gemäß IMWG Kriterien (alle Kohorten) oder gemäß bildgebenden Kriterien (Kohorten A, B, C und F) vor Krankheitsprogression oder dem Start einer Folgetherapie ein vollständiges Ansprechen erreicht haben. Die Rate wird inkl. zweiseitigem 95%-KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode angegeben. - Zeit bis zur MRD-Negativität ist in Kohorte A, B, C, D und F definiert als Zeit zwischen Infusion von JNJ-68284528 und dem ersten Zeitpunkt, zu dem auf Basis eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Knochenmarksaspirats ein MRD-negativer Status mit Schwellenwert 10^{-5} vor Start einer nachfolgenden Anti-Myelom Therapie (inkl. Re-Behandlung mit JNJ-68284528) erreicht wird. In Kohorte E wird der Endpunkt als Zeit zwischen der ersten Dosis D-VRd und dem wie zuvor definierten MRD-negativen Status berechnet. Der Endpunkt wird mittels deskriptiver Angaben dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauer der MRD-Negativität ist definiert als Zeit zwischen erster MRD-Negativität basierend auf Knochenmarksaspirat und dem Nachweis einer minimalen Resterkrankung mit demselben Schwellenwert oder dem Auftreten eines PFS Ereignis, je nachdem, was zuerst auftritt, vor dem Start einer nachfolgenden Anti-Myelom Therapie oder einer Re-Behandlung mit JNJ-68284528. Für Studienteilnehmer ohne Nachweis einer MRD-Negativität mit demselben Schwellenwert oder ohne PFS Ereignis nach der ersten Evaluation der MRD-Negativität erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Erhebung der MRD-Negativität basierend auf Knochenmarksaspirat. Die Verteilung (Median und Kaplan-Meier-Kurve) wird mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. - Ansprechraten werden definiert als Anteil der Studienteilnehmer, welche die jeweiligen Ansprechkriterien erreichen. Die Ansprechrate wird inkl. zweiseitigem 95%-KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode angegeben. - Dauer des Ansprechens wird unter Studienteilnehmer mit Ansprechen berechnet als Zeit zwischen erstem dokumentiertem Ansprechen und erstem dokumentiertem Nachweis einer Progression. Für Studienteilnehmer ohne Progression erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor Start einer Folgetherapie. Die Verteilung (Median und Kaplan-Meier-Kurve) wird mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. - Zeit bis zum Ansprechen ist in Kohorte A, B, C, D und F definiert als Zeit zwischen erster Infusion mit JNJ-68284528 und erstem Evaluierungszeitpunkt, zu dem alle Kriterien für ein Ansprechen erfüllt sind. In Kohorte E wird der Endpunkt als Zeit zwischen der ersten Dosis D-VRd und erstem Evaluierungszeitpunkt, zu dem alle Kriterien für ein Ansprechen erfüllt sind, berechnet. Der Endpunkt wird mittels deskriptiver Angaben dargestellt. - Progressionsfreies Überleben ist definiert als Zeit zwischen Infusion und erster dokumentierter Progression oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher auftritt. Für Studienteilnehmer, die noch leben und keine Progression erfahren haben, erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor Start einer Folgetherapie oder erneuter Behandlung mit JNJ-68284528. Die Verteilung (Median und Kaplan-Meier-Kurve) sowie das Erreichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausgewähltes PFS-Raten inkl. 95%-KI wird mittels Kaplan-Meier- Methode ermittelt.</p> <p>- Gesamtüberleben ist definiert als Zeit zwischen Infusion und Tod. Für Studienteilnehmer, deren Überlebensstatus nicht bekannt ist erfolgt die Zensierung zum letzten Zeitpunkt, zu dem das Überleben bestätigt ist. Die Verteilung (Median und Kaplan-Meier-Kurve) sowie das Erreichen ausgewählter OS-Raten inkl. 95%-KI wird mittels Kaplan-Meier- Methode ermittelt. Patienten die nach der Rücknahme der Einwilligungserklärung versterben werden als Ereignis gewertet.</p> <p>Patientenberichtete Endpunkte</p> <p>Es erfolgt eine deskriptive Zusammenfassung (N, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite je Zeitpunkt) inkl. graphischer Darstellung der Mittelwerte inkl. Standardfehler im Zeitverlauf des EORTC QLQ-C30, MySiM-Q, PGIC und PGIS. Zusätzlich wird für den EORTC-QLQ-C30 der Anteile der Studienteilnehmer mit Veränderung um die minimale relevante Veränderung (MID) zusammengefasst. Die MID wird literaturbasiert und verteilungsbasiert mithilfe des PGIC bestimmt. Für den PRO-CTCAE werden Häufigkeitsverteilungen je ausgewähltem Item berichtet.</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>Unerwünschte Ereignisse die nach Infusion von JNJ-68284528 auftreten werden als Inzidenzrate nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach System Organ Class (SOC), Preferred Term (PT) und Schweregrad dargestellt</p> <p>Klinisch Veränderungen im Hinblick auf physische Untersuchung, Vitalfunktionen und Laborparameter werden zu den jeweils vorgesehen Zeitpunkten deskriptiv zusammengefasst</p> <p>Gründe für den Studienabbruch werden aufgelistet</p> <p>Für Studienteilnehmer, die versterben, ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse aufweisen, die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrechen, oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder ein unerwünschtes Ereignis von schwerer Intensität aufweisen, werden, wenn angebracht, Zusammenfassungen, Auflistungen, Datensätze oder Narratives zur Verfügung gestellt</p> <p>Pharmakokinetische Analysen</p> <p>Die Anzahl CAR-positiver T-Zellen und das Transgen-Level werden mittels deskriptiver Statistik dargestellt</p> <p>Immunogenetische Analysen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Inzidenz von Antikörpern gegen JNJ-68284528 wird deskriptiv dargestellt
Ergebnisse		
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Kohorte A: Unterzeichnung der Einwilligungserklärung: N=26 Studieneinschluss (Apherese erfolgt): N=26 Infusion mit JNJ-68284528 erhalten: N=20</p> <p>Kohorte B: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte C: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte D: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte E: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte F: Die Information liegt nicht vor.</p>
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Kohorte A: Studienbeginn: 14. November 2019 Studienende: Die Studie ist nicht abgeschlossen. Zeitpunkt der primären Analyse: 8. Oktober 2021</p> <p>Kohorte B: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte C: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte D: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte E: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte F:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Information liegt nicht vor.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Die Patientencharakteristika der Kohorten A und C können dem Modul 4 entnommen werden. Die Informationen zu den Kohorten B, D, E und F liegen nicht vor.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es handelt sich um einarmige Studien-Kohorten, in welche Studienteilnehmer auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien, die für jede Kohorte definiert wurden, eingeschlossen werden.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p>Kohorte A: All-Treated Analyse-Set: N=20 mITT Analyse-Set: N=20 Pharmakokinetisches Analyse-Set: N=20 Immunogenetisches Analyse-Set: N=20</p> <p>Kohorte B: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte C: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte D: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte E: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte F: Die Information liegt nicht vor.</p>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Kohorte A: <i>Analyse-Population: mITT-Set</i></p> <p><u>MRD-Negativitätsrate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - N=20 - MRD 10⁻⁵: 16 (80,0%) [56,3%; 94,3%] - MRD 10⁻⁴: 16 (80,0%) [56,3%; 94,3%] - MRD 10⁻⁶: 14 (70,0%) [45,7%; 88,1%] <p><u>MRD-Negativitätsrate nach 12 Monaten bei vollständigem Ansprechen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - N=20 - MRD 10⁻⁵: 4 (20,0%) [5,7%; 43,7%]

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Zeit bis zur MRD-Negativität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - MRD 10⁻⁵: 1,9 Monate (Spannweite: 0,9-6,0 Monate) <p><u>Dauer der MRD-Negativität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - N=20 - MRD 10⁻⁵ min. 6 Monate: 4 (20,0%) [5,7%; 43,7%] <p><u>Ansprechraten (Bewertet durch IRC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - N=20 - ORR: 19 (95,0% [75,1%; 99,9%]) - VGPR-Rate: 2 (10,0% [1,2%; 31,7%]) - CR-Rate: 2 (10,0% [1,2%; 31,7%]) - sCR: 15 (75,0% [50,9%; 91,3%]) - CBR: 20 (100,0% [83,2%; 100,0%]) <p><u>Dauer des Ansprechens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - N=19 - Anzahl Events: 5 (26,3%) - Anzahl zensiert: 14 (73,7%) - Median (Monate): NE [12,0; NE] <p><u>Zeit bis zum Ansprechen (Monate)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - N=19 - MW (SD): 1,21 (0,654) - Median: 0,99 - Spannweite: 0,7; 3,3 <p><u>Progressionsfreies Überleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - N=20 - Anzahl Events: 6 (30,0%) - Anzahl zensiert: 14 (70,0%) - Median (Monate): NE [11,07; NE] <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - N=20 - Anzahl Events: 4 (20,0%) - Anzahl zensiert: 16 (80,0%) - Median (Monate): 18,07 [14,00; NE] <p><u>EORTC QLQ-C30</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Relevante Veränderung Physical Functioning Scale, Tag 100 <ul style="list-style-type: none"> o N=18 o Erreicht: 14 (77,8%) - Relevante Veränderung Global Health Status Scale, Tag 100

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ N=18 ○ Erreicht: 15 (83,3%) - Relevante Veränderung Pain Symptom Scale, Tag 100 <ul style="list-style-type: none"> ○ N=18 ○ Erreicht: 9 (50,0%) - Relevante Veränderung Fatigue Symptom Scale, Tag 100 <ul style="list-style-type: none"> ○ N=18 ○ Erreicht: 14 (77,8%) <p>PGIC</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Tag 28:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ N=18 ○ Mittelwert: 2,7 (1,41) ○ Median: 2,0 - <u>Tag 56</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ N=14 ○ Mittelwert: 1,6 (0,93) ○ Median 1,0 - <u>Tag 78:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ N=17 ○ Mittelwert: 2,1 (1,41) ○ Median: 1,0 - <u>Tag 100</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ N=16 ○ Mittelwert: 1,9 (1,41) ○ Median: 1,0 <p>PGIS</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Veränderung zu Baseline (Tag 100)</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ N=16 ○ Mittelwert: -0,7 (1,01) <p>MySim-Q</p> <ul style="list-style-type: none"> - Total Symptom Score, Veränderung ggü. vor Infusion (Tag 100) <ul style="list-style-type: none"> ○ N=11 ○ LS-Mean: -8,3 (-16,1; -0,4) - Total Impact Score, Veränderung ggü. vor Infusion (Tag 100) <ul style="list-style-type: none"> ○ N=11 ○ LS-Mean: -8,1 (-18,5; 2,3) <p>PRO-CTCAE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Übelkeit (Tag 100) <ul style="list-style-type: none"> ○ Auftreten: Nie: 11 (55,0%); Selten: 3 (15,0%), Gelegentlich: 0 (0,0%), Häufig: 1 (5,0%), Fast immer: 0 (0,0%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere: Keine: 12 (60,0%), Mild: 2 (10,0%), Moderat: 0 (0,0%), Schwer: 1 (5,0%), Sehr schwer: 0 (0,0%) - Erbrechen (Tag 100) <ul style="list-style-type: none"> ○ Auftreten: Nie: 14 (70,0%); Selten: 0 (0,0%), Gelegentlich: 0 (0,0%), Häufig: 1 (5,0%), Fast immer: 0 (0,0%) ○ Schwere: Keine: 14 (70,0%), Mild: 0 (0,0%), Moderat: 0 (0,0%), Schwer: 1 (5,0%), Sehr schwer: 0 (0,0%) - Diarrhö (Tag 100) <ul style="list-style-type: none"> ○ Auftreten: Nie: 7 (35,0%); Selten: 3 (15,0%), Gelegentlich: 3 (15,0%), Häufig: 0 (0,0%), Fast immer: 2 (10,0%) - Atemnot (Tag 100) <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere: Keine: 10 (50,0%), Mild: 3 (15,0%), Moderat: 1 (5,0%), Schwer: 1 (5,0%), Sehr schwer: 0 (0,0%) ○ Beeinträchtigung: Gar nicht: 12 (60,0%), Ein bisschen 2 (10,0%), Etwas: 0 (0,0%), Ziemlich: 1 (5,0%), Sehr stark: 0 (0,0%) - Ausschlag (Tag 100) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ja: 0 (0,0%), Nein 15 (75,0%) - Schwindel (Tag 100) <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere: Keine: 13 (65,0%), Mild: 1 (5,0%), Moderat: 1 (5,0%), Schwer: 0 (0,0%), Sehr schwer: 0 (0,0%) ○ Beeinträchtigung: Gar nicht: 13 (65,0%), Ein bisschen 1 (5,0%), Etwas: 0 (0,0%), Ziemlich: 1 (5,0%), Sehr stark: 0 (0,0%) - Kopfschmerzen (Tag 100) <ul style="list-style-type: none"> ○ Auftreten: Nie: 11 (55,0%); Selten: 4 (20,0%), Gelegentlich: 0 (0,0%), Häufig: 0 (0,0%), Fast immer: 0 (0,0%) ○ Schwere: Keine: 11 (55,0%), Mild: 4 (20,0%), Moderat: 0 (0,0%), Schwer: 0 (0,0%), Sehr schwer: 0 (0,0%) ○ Beeinträchtigung: Gar nicht: 11 (55,0%), Ein bisschen 2 (10,0%), Etwas: 0 (0,0%), Ziemlich: 0 (0,0%), Sehr stark: 0 (0,0%) - Fatigue/Müdigkeit/Energielosigkeit (Tag 100) <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere: Keine: 4 (20,0%), Mild: 6 (30,0%), Moderat: 3 (15,0%), Schwer: 2 (10,0%), Sehr schwer: 0 (0,0%) ○ Beeinträchtigung: Gar nicht: 6 (30,0%), Ein bisschen 5 (25,0%), Etwas: 3 (15,0%), Ziemlich: 1 (5,0%), Sehr stark: 0 (0,0%) <p>Kohorte B: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte C: Die Information liegt nicht vor.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kohorte D: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte E: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte F: Die Information liegt nicht vor.</p>
18	Zusätzliche Analysen	<p>Kohorte A: <u>Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt (MDR-Negativitätsrate)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse-Population: Studienteilnehmer mit bewertbarem Knochenmark - MRD-Negativitätsrate mit alternativen Sensitivitätsgrenzen - Analyse-Population: „All Enrolled“ - Analyse-Population: „All Treated“ - Analyse-Population: Studienteilnehmer mit bewertbarem Knochenmark und Studienmedikation erfüllt alle notwendigen Freigabekriterien <p><u>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (MRD-Negativitätsrate)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zytogenetisches Risiko (Standardrisiko, Hohes Risiko) <p>Kohorte B: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte C: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte D: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte E: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte F: Die Information liegt nicht vor.</p>
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> - N=20 - Jegliche unerwünschte Ereignisse: 20 (100%) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 9 (45,0%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse von schwerer Intensität (CTCAE-Grade ≥ 3): 20 (100%) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen: 1 (5,0%)
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Kohorte A: Die MRD-Negativitätsrate sowie die Ansprechparameter bestätigen ein schnelles, tiefes und nachhaltiges Ansprechen, welches Patienten unter Therapie mit JNJ-68284528. Die patientenberichteten Endpunkte zeigen in Übereinstimmung mit klinischen Beobachtungen eine Verbesserung in Symptomatik, Funktionsstatus und gesundheitsbezogener Lebensqualität.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von JNJ-68284528 entspricht dem aktuellen Verständnis des Therapieansatzes. Die Ergebnisse sind konsistent mit vorherigen Ergebnissen aus der Studie CARTITUDE-1.</p> <p>Kohorte B: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte C: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte D: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte E: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte F: Die Information liegt nicht vor.</p>
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	k.A.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al., 2004)</p> <p>Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; bzw.: beziehungsweise; CAR: Chimärer Antigen Rezeptor; CAR-T: Chimärer Antigen Rezeptor T-Zell Therapie; CBR: Clinical Benefit Rate; CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer; EORTC-QLQ: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; etc.: et cetera; i.v.: intravenös; IMiD: Immunomodulatory imide Drug;</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>IMWG: International Myeloma Working Group; inkl.: inklusive; IRC: Independent Review Committee; ISS: International Staging System; k.A.: keine Angabe; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MR: Minimal Response; MRD: Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung); NGS: Next Generation Sequencing; ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PI: Proteasom-Inhibitor; PR: Partial Response (teilweises Ansprechen); PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); PT: Preferred Terms nach MedDRA; sCR: Stringent Complete Response; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SOC: System Organ Class nach MedDRA; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; USA: United States of America (Vereinigte Staaten); VGPR: Very Good Partial Response (sehr gutes partielles Ansprechen); z. B.: zum Beispiel</p>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

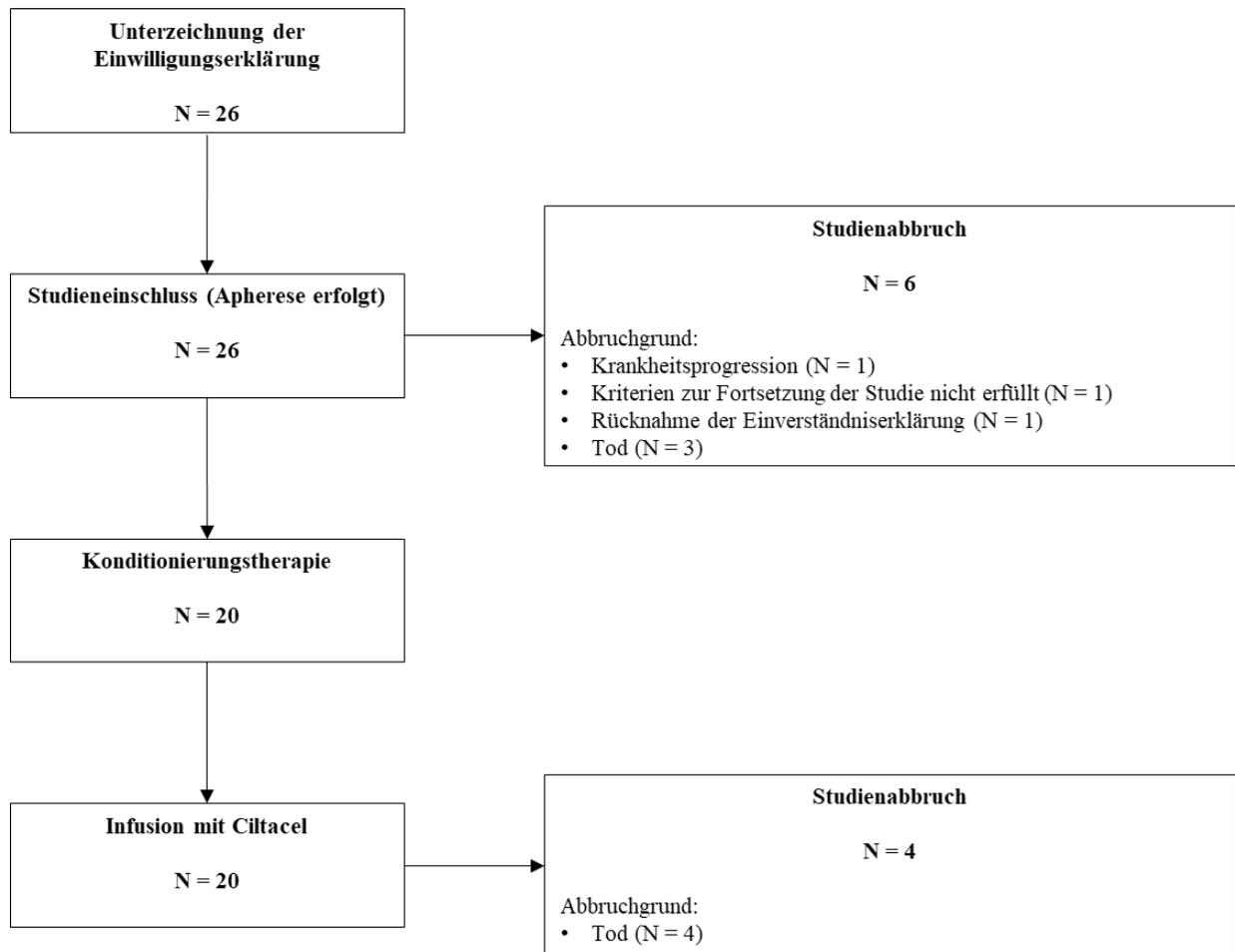


Abbildung 4-559: Patientenfluss der Studie CARTITUDE-2 Kohorte A

CARTIFAN

Tabelle 4-182 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CARTIFAN-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel</p> <p>Eine Phase 2, Open-Label-Studie zu LCAR-B38M (Ciltacabtagene autoleucel [Ciltacel]) CAR-T Zellen, einer chimären Antigen Rezeptor T-Zell (CAR-T) Therapie, zielgerichtet gegen das B-Zell-Reifungsantigen bei chinesischen Patienten mit rezidivem oder refraktärem Multiplem Myelom (CARTIFAN-1)</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Die konfirmatorische Studie evaluiert die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciltacel bei chinesischen Patienten mit rezidivem oder refraktärem Multiplem Myelom.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	<p>Das Multiple Myelom ist durch die Produktion monoklonaler Immunoglobulin (Ig) Proteine oder Proteinfragmente (M-Proteine) charakterisiert, die ihre Funktion verloren haben. Die Proliferation dieser Myelom-Zellen führt zu einer fortschreitenden Verdrängung hämatopoetischer Vorläuferzellen im Knochenmark und einer Überproduktion des M-Proteins. Die Erkrankung geht mit osteolytischen Läsionen, Anämie, höherer Anfälligkeit für Infektionen, Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz oder Nierenversagen und neurologischen Komplikationen einher.</p> <p>Bestehende Therapieoptionen umfassen Proteasominhibitoren (PI), Immunmodulatoren (IMiD), monoklonale Antikörper und Stammzelltransplantationen. Aufgrund ihres rezidivierenden Charakters ist die Erkrankung bislang nicht heilbar und es besteht ein Bedarf an innovativen Therapieansätzen, insbesondere wenn sich die Krankheit als resistent gegenüber verfügbaren Therapien erweist.</p> <p>Das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) ist ein Membranprotein des Typs III und gehört der Klasse der Tumornekrose-Rezeptoren an. Es wird vor allem in Zellen der B-Linie exprimiert und spielt eine zentrale Rolle bei der Reifung von B-Zellen und deren Differenzierung zu Plasmazellen, indem es zwei Liganden bindet, die die B-Zell Proliferation induzieren. Das B-Zell-Reifungsantigen eignet sich als therapeutische Zielstruktur bei der Behandlung des Multiplen Myeloms, da es primär auf Zellen der B-Linie exprimiert wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die CAR-T-Therapie nutzt modifizierte autologe T-Zellen, die aktiviert werden, um an eine spezifische Zielstruktur zu binden. Ciltacel nutzt diese Technologie, um Zellen, die das B-Zell-Reifungsantigen exprimieren, zu identifizieren und zu töten. Die vorläufigen Ergebnisse einer laufenden ersten klinischen Studie am Menschen demonstrieren die Wirksamkeit von Ciltacel bei vertretbarem Sicherheitsprofil. Darauf aufbauend soll im Rahmen der Studie CARTIFAN-1 die Wirksamkeit von Ciltacel bei chinesischen Patienten mit rezidivierendem oder refraktären Multiplen Myelom, die zuvor mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und während der letzten Therapielinie eine Krankheitsprogression aufwiesen, evaluiert werden.</p>
Methoden		
3	<p>Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]</p>	<p>Einschlusskriterien</p> <p>13. Chinesische Patienten mit Alter ≥ 18 Jahre</p> <p>14. Dokumentierte Erstdiagnose des Multiplen Myeloms gemäß der IMWG-Kriterien</p> <p>15. Kriterium modifiziert nach Amendment 1</p> <p>15.1 Messbare Krankheitsaktivität bei Screening, definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden oder - Leichtkettenmyelom* ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin (Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten: ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis Serum Immunglobulin Freie Leichtketten kappa lambda <p>*studienpezifische Definition: Multiples Myelom, bei dem nur das Freie Leichtketten Verhältnis messbar ist, kein M-Protein erfüllt die messbaren Kriterien im Serum oder Urin</p> <p>16. Mindestens 3 vorherige Therapielinien für das Multiple Myelom</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mussten mindestens einen vollständigen Therapiezyklus jeder Therapielinie durchlaufen, es sei denn es kam bereits während des ersten Therapiezyklus zur Progression <p>5. Erhalt eines PI und eines IMiD</p> <p>6.2 Dokumentierte Krankheitsprogression während oder innerhalb von 12 Monaten nach dem letzten Regime basierend auf der Feststellung eines Ansprechens durch den Prüfarzt gemäß der IMWG-Kriterien oder dokumentierte Progression innerhalb der letzten 6 Monate und refraktär bzw. nicht responsiv auf die vorherige Therapielinie. Ein Nicht-Ansprechen der Erkrankung ist definiert als Ausbleiben eines minimalen Ansprechens oder Entwicklung einer fortschreitenden Erkrankung während der Therapie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. ECOG Performance Status Grad 0 oder 1</p> <p>8. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>8.2 Laborparameter während der Screening-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin: $\geq 8,0$ g/dl (ohne vorherige Transfusion roter Blutzellen innerhalb der letzten sieben Tage; rekombinantes humanes Erythropoetin erlaubt) - Thrombozyten: $\geq 50 \times 10^9/l$ (ohne vorherige Transfusion innerhalb der letzten sieben Tage) - Lymphozytenzahl: $\geq 0,3 \times 10^9/l$ - Absolute Neutrophilenzahl: $\geq 0,75 \times 10^9/l$ (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung erlaubt, außer in den letzten sieben Tagen vor Erhebung der Laborparameter) - AST und ALT: $\leq 3,0$ x obere Grenze des Normalwertes (ULN) - Kreatinin-Clearance: ≥ 40 ml/min/1,73 m² basierend auf einer modifizierten Ernährung bei der Berechnung der Formel für Nierenerkrankungen oder einer 24-Stunden-Urin-Kontrolle - Totales Bilirubin: $\leq 2,0$ x ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie wie das Gilbert Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin von $\leq 1,5$ x ULN erforderlich) - Korrigierter Kalziumspiegel: $\leq 12,5$ mg/dl ($\leq 3,1$ mmol/l) oder freie Kalzium-Ionen $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l) <p>9. Bei Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Schwangerschaftstests, einer bei Screening und einer vor der ersten Gabe von Cyclophosphamid und Fludarabin</p> <p>10. Kriterium modifiziert nach Amendment 4</p> <p>10.1 Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Zustimmung zur Verwendung und Aufrechterhaltung einer hoch-effektiven Verhütungsmethode vom Zeitpunkt der Einwilligung bis ein Jahr nach Erhalt der Infusion von Ciltacel. Beispiele für hoch-effektive Verhütungsmethoden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anwenderunabhängige Methoden: <ul style="list-style-type: none"> 1) ausschließlich Gestagen-basierte Implantate, welche den Eisprung verhindern 2) Intrauterinpeppar; intrauterines Hormonfreisetzungssyndrom 3) vasktomierter Partner - Anwenderabhängige Methoden: 1) orales, intravaginales oder transdermales kombiniertes Hormonpräparat (Östrogen und Gestagen), welches den Eisprung verhindert 2) orales oder injizierbares

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gestagen-basiertes Präparat, welches den Eisprung verhindert</p> <p>Bei Männern die mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind: Zustimmung zur Verwendung einer Barrieremethode (z.B. Kondome mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/ Suppositorium) zur Verhütung vom Zeitpunkt der Einwilligung bis ein Jahr nach Erhalt der Infusion von JNJ-68284528. Männer, die mit schwangeren Frauen sexuell aktiv sind, müssen ein Kondom verwenden. Männer und Frauen müssen zustimmen auf eine Eizell- bzw. Spermiaspende während der Studie und bis ein Jahr nach letzter Verabreichung der Studienmedikation zu verzichten.</p> <p>11. Studienteilnehmer müssen eine informierte Einwilligungserklärung unterzeichnen, die feststellt, dass er oder sie die Hintergründe der Studienprozedur versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Einwilligung muss vor der ersten Studienaktivität, die nicht Bestandteil des Standard of Care (SOC) ist, eingeholt werden.</p> <p>12. Absicht und Befähigung die Verbote und Restriktionen, die im Studienprotokoll spezifiziert sind, einzuhalten</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>23. Vorherige Behandlung mit einer CAR-T Therapie gerichtet gegen jegliche Zielstruktur</p> <p>24. Jegliche Therapie zielgerichtet gegen das B-Zell-Reifungsantigen</p> <p>25. Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>25.1 Andere diagnostizierte oder behandelte invasive Malignität neben dem Multiplen Myeloms, außer</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malignität, die mit kurativer Absicht behandelt wurde und keine Krankheitsaktivität seit ≥ 2 Jahren vor Studieneinschluss aufweist - Adäquat behandelte Malignität der Haut (Nicht-Melanom) ohne Krankheitsnachweis <p>26. Eine der folgenden Antitumortherapien vor Apherese:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zielgerichtete Therapie, epigenetische Therapie oder Behandlung mit einem investigativen Präparat oder einem investigativen invasiven Medizinprodukt innerhalb von 14 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem welche Zeitspanne kürzer ist - Monoklonale Antikörpertherapie des Multiplen Myeloms innerhalb von 21 Tagen - Zytotoxische Therapie innerhalb von 14 Tagen - PI-Therapie innerhalb von 14 Tagen - IMiD Therapie innerhalb von 7 Tagen - Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen. Wenn jedoch das Strahlungsportal $\leq 5\%$ der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Knochenmarksreserve abdeckt, kann ein Einschluss unabhängig vom Enddatum der Radiotherapie erfolgen</p> <p>27. Toxizität resultierend aus vorheriger onkologischer Therapie, die zur Baseline nicht bis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist (außer Alopezie und periphere Neuropathie)</p> <p>28. Die folgenden Herzerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herzinsuffizienz Stufe III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) - Herzinfarkt oder Koronararterielle Bypass-Operation ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss - Historie von klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmie oder unerklärter Bewusstlosigkeit, die nicht vasovagal oder auf Dehydration zurückzuführen ist - Historie schwerer nicht-ischämischer Kardiomyopathie - Beeinträchtigte Herzfunktion (LVEF <45%) beurteilt mittels Echokardiogramm oder Multiple-Gated-Acquisition (MUGA)-Scan (durchgeführt ≤ 8 Wochen vor Apherese) <p>29. Kriterium überprüft nach Amendment 2</p> <p>29.1 Kumulative Verabreichung von Kortikosteroiden äquivalent zu ≥70 mg Prednison innerhalb von 7 Tagen vor Apherese</p> <p>30. Erhalt von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allogene Stammzelltransplantation für das Multiple Myelom oder - Autologe Stammzelltransplantation ≤ 12 Wochen vor Apherese <p>31. Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>31.1 Bekannte aktive oder vorherige Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) oder klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms</p> <p>32. Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung</p> <p>33. Plasmazell-Leukämie bei Screening ($>2,0 \times 10^9/l$ Plasmazellen bei Standarddifferenzierung), Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder primäre AL-Amyloidose</p> <p>34. Seropositiv auf das Humane Immundefizienz Virus (HIV)</p> <p>35. Impfung mit abgeschwächtem Lebend-Impfstoff innerhalb von 4 Wochen vor Apherese</p> <p>36. Kriterium modifiziert nach Amendment 2</p> <p>36.1 Hepatitis B Infektion. Sollte der Infektionsstatus unklar sein, muss dieser quantitativ bestimmt werden</p> <p>37. Kriterium modifiziert nach Amendment 3</p> <p>37.1 Kriterium modifiziert nach Amendment 6</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>37.2 Hepatitis C Infektion (definiert als Anti-Hepatitis C Virus (HCV)-Antikörper-positiv), quantitative HCV-RNA positiv oder bekannte Historie einer Hepatitis C Infektion. Patienten mit positiven HCV-Antikörpern aufgrund einer vorherigen abgeschlossenen Erkrankung dürfen eingeschlossen werden, wenn ein bestätigender HCV-RNA-Test keine Nachweise zeigt. Wenn eine HCV-Infektion in der Historie bekannt ist, kann ein Einschluss erfolgen sofern ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ≥ 24 Wochen nach Beendigung einer Antiviralen Therapie bestätigt ist.</p> <p>38. Unterstützender Sauerstoff zur Sicherung einer ausreichenden Oxygenierung</p> <p>39. Bekannte Lebensbedrohliche Allergien, Überempfindlichkeiten oder Intoleranzen gegenüber Ciltacel oder dessen Hilfsstoffen einschließlich Dimethylsulfoxid (DMSO)</p> <p>40. Kriterium modifiziert nach Amendment 5</p> <p>40.1 Schwerwiegende Begleiterkrankung, wie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis schwerwiegender, aktiver viraler, bakterieller oder unkontrollierter, systemischer fungialer Infektion - Aktive Autoimmunerkrankung oder Historie einer Autoimmunerkrankung innerhalb von 3 Jahren - Offenkundige klinische Evidenz für Demenz oder Bewusstseinstörung - Historie von Parkinson oder anderen neurodegenerativen Erkrankungen <p>41. Jegliche Einschränkungen, die die Möglichkeit die geplante Therapie im Studienzentrum zu erhalten und zu tolerieren oder die Einwilligungserklärung zu verstehen beeinträchtigen oder jegliche Umstände, unter welchen nach Einschätzung des Studienarztes eine Studienteilnahme nicht im Interesse des Patienten ist oder welche die gemäß Protokoll spezifizierten Erhebungen verhindert, limitiert oder beeinflusst werden könnten.</p> <p>42. Kriterium modifiziert nach Amendment 4</p> <p>42.1 Schwangere, stillende Frauen oder Frauen, die planen während Studienteilnahme oder im darauffolgenden Jahr schwanger zu werden.</p> <p>43. Kriterium modifiziert nach Amendment 4</p> <p>43.1 Männer, die planen während Studienteilnahme oder im darauffolgenden Jahr ein Kind zu zeugen</p> <p>44. Bedeutender chirurgischer Eingriff innerhalb von 2 Wochen vor Apherese oder geplanter chirurgischer Eingriff während der Studie oder innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation</p> <p>Studienort:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>8 Studienzentren in China</p> <p>Apherese Ciltacel wird aus mononuklearen peripheren Blutzellen des Patienten hergestellt, die mittels Apherese zu Studienbeginn entnommen werden.</p> <p>Überbrückungstherapie Falls klinisch notwendig zur Aufrechterhaltung der Krankheitsstabilität zwischen Apherese und Verabreichung der Studienmedikation, kann nach individueller Beurteilung und mit Erlaubnis des Sponsors eine Überbrückungstherapie initiiert werden. Dabei handelt es sich um eine Kurzzeitbehandlung zur Reduktion der Tumorlast. Sollte nach Überbrückungstherapie eine Complete Response (CR) erreicht sein, erfolgt keine Verabreichung von Ciltacel an den jeweiligen Studienteilnehmer.</p> <p>Konditionierungstherapie Nach der Produktion und Freigabe von Ciltacel wird eine Konditionierungstherapie mit 300 mg/m² Cyclophosphamid intravenös (i.v.) und 30 mg/m² Fludarabin i.v. jeweils täglich über einen Zeitraum von drei Tagen verabreicht. Für Patienten mit Alter >70 Jahre und einem ECOG Performance Status Grad 1 kann die Dosierung von Cyclophosphamid auf 250 mg/m² reduziert werden. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 40 bis 70 ml/min./1,73 m² kann die Dosierung von Fludarabin auf 25 mg/m² reduziert werden.</p> <p>Studienmedikation Ciltacel wird als einmalige Infusion verabreicht. Die Verabreichung 5 bis 7 Tage nach Start der Konditionierungstherapie unter Berücksichtigung des Site Investigational Product Procedures Manual (SIPPM) und der Investigational Product Preparation Instructions (IPPI).</p> <p>Ciltacel wird mittels einer gestaffelten Dosierungsstrategie verabreicht. Im Rahmen eines Safety Run-In der ersten zwölf Studienteilnehmer ist eine De-Eskalation bzw. Eskalation der initialen Zieldosierung für nachfolgende Studienteilnehmer anhand präspezifizierter Regeln möglich. Nachdem Evaluierungen zur De-Eskalation bzw. Eskalation der Zieldosierung abgeschlossen sind, wird Ciltacel in bestätigter Standarddosierung verabreicht.</p> <p>Die Zieldosierung von Ciltacel ist 0,75 x 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg (Range: 0,5-1,0 x 10⁶ CAR-positive</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>lebensfähige T-Zellen). Die maximale absolute Dosierung ist $1,0 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen.</p> <p>Nach Verabreichung von Ciltacel an den ersten Studienteilnehmer muss eine Beobachtungszeit von mindestens 2 Wochen eingehalten werden, bevor die Verabreichung an den zweiten Studienteilnehmer erfolgt. Zwischen zweiter und dritter Verabreichung muss ebenfalls eine Beobachtungszeit von 2 Wochen eingehalten werden. Nach der dritten Verabreichung ist keine zusätzliche Beobachtungsphase mehr erforderlich. Nach Verabreichung an den sechsten Studienteilnehmer wird die Verabreichung von Ciltacel pausiert, bis die Beurteilung durch ein Safety Evaluation Team (SET) abgeschlossen ist.</p> <p>An jede Verabreichung von Ciltacel schließt sich eine 21-tägige De-Eskalations-Evaluierungsphase an. Wenn bei mehr als einem der ersten sechs Studienteilnehmer eine dosierungslimitierende Toxizität (DLT) innerhalb dieses Zeitraums auftritt, wird die Zieldosierung gegebenenfalls auf $0,3 \times 10^6$ Zellen/kg (Range: $0,1-0,5 \times 10^6$ Zellen/kg) für nachfolgende Studienteilnehmer angepasst. Nachdem die ersten zwölf Studienteilnehmer Ciltacel erhalten und die darauffolgende 21-tägige De-Eskalations-Evaluierungsphase abgeschlossen haben, nimmt das SET unter Berücksichtigung zusätzlich verfügbarer Daten der Studie 68284528MMY2001 (CARTITUDE-1) eine finale Evaluation der Zieldosierung vor.</p> <p>Wenn zum Zeitpunkt des SET Meetings für weniger als 20% der bislang behandelten Studienteilnehmer eine DLT während der 21-tägigen De-Eskalationsphase auftrat, kann eine Dosis-Eskalation in Betracht gezogen werden. Für die Entscheidung werden alle verfügbaren Daten zu Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und vorläufigen Wirksamkeit berücksichtigt. Die maximale Dosierung darf nicht das 3-fache der initialen Zieldosierung überschreiten ($2,25 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg [Range: $\pm 30\%$]). Nach Dosis-Eskalation gelten die zuvor beschriebenen Kriterien zur Dosis-De-Eskalation zurück zu $0,75 \times 10^6$ Zellen/kg.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation der Wirksamkeit von Ciltacel <p>Sekundäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Charakterisierung der Verträglichkeit von Ciltacel - Charakterisierung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ciltacel - Beurteilung der Immunogenität von Ciltacel

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Weiterführende Charakterisierung der Wirksamkeit von Ciltacel <p>Explorative Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung des Einflusses infundierter CAR-positiver T-Zell Untergruppen auf Pharmakodynamik, Sicherheit und klinische Aktivität von Ciltacel - Untersuchung des Auftretens des replikationskompetenten Lentivirus bei Patienten die Ciltacel erhalten - Untersuchung, ob prädiktive Biomarker für Ansprechen auf oder Resistenz gegen Ciltacel identifiziert werden können - Bestimmung der Korrelation zwischen Minimal Residual Disease (MRD) Negativitätsrate und Dauer des Ansprechens, Progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) - Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der Re-Behandlung mit Ciltacel - Charakterisierung potenzieller früher klinischer, translationaler und visueller Marker für Neurotoxizitäten (prädiktive Marker)
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Hypothese</p> <p>Ciltacel zeigt bei akzeptablen Sicherheitsprofil eine zum zweiseitigen Konfidenzintervall (KI) von 95% signifikant höhere ORR als 35% bei chinesischen Patienten mit rezidiviertem oder refraktären Multiplen Myelom</p> <p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR (mindestens Partial Response (PR) oder besser) definiert gemäß der Response-Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse - Pharmakokinetische und pharmakodynamische Marker einschließlich aber nicht ausschließlich der Depletion BCMA-exprimierender Zellen und löslichem BCMA, systemischer Zytokin Konzentrationen und Marker von CAR-T Zellen, T-Zell Expansion (Proliferation) und Persistenz durch Überwachung der Anzahl positiver Zellen und CAR Transgen-Level - Antikörperbildung gegen Ciltacel - Very good partial response (VGPR)-Rate - CR-Rate - stringent CR (sCR)-Rate - MRD-Negativitätsrate gemäß der IMWG Response-Kriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Clinical Benefit Rate (CBR) definiert als ORR (= sCR + CR + VGPR + PR) + Minimal Response (MR) - Dauer des Ansprechens - Zeit bis zum Ansprechen - Progressionsfreies Überleben - Gesamtüberleben <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAR+ zentrales Gedächtnis, Effektor T-Gedächtniszellen und Exprimierung von Aktivierungs- und Erschöpfungsmarkern, einschließlich, aber nicht ausschließlich, CD25 und PD-1 - Auftretens des replikationskompetenten Lentivirus - Tumorexprimierung des B-Zell-Reifungsantigen durch Durchflusszytometrie, Aktivierung von T-Zellen oder T-Zell-Untergruppen, Zytokinexprimierung nach und während T-Zell-Aktivierung oder individuelles genetischen Risikos - Korrelation zwischen MRD-Negativitätsrate und Dauer des Ansprechens, PFS und Gesamtüberleben - Sicherheits- & Wirksamkeitsevaluationen nach Re-Behandlung - Qualitative Veränderungen in Beurteilung des Schriftbildes - T_{max}, C_{max} und phänotypische Analyse von CAR-T-Zellen - Neurologische Bildgebung (CT/MRI)
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Hauptkohorte</p> <p>Um sicherzustellen, dass mindestens 45 Studienteilnehmer mit der finalen Zieldosierung behandelt werden, werden ungefähr 60 Studienteilnehmer in die Hauptkohorte eingeschlossen. Unter der Annahme, dass die ORR von Ciltacel 60% beträgt, kann unter Berücksichtigung des einseitigen Signifikanzniveaus von 0,025 eine Überlegenheit gegenüber einer ORR von 35% mit einer Power von über 90% bei 45 Studienteilnehmern nachgewiesen werden.</p> <p>Eine Futility Interims Analyse zur Evaluierung der Verträglichkeit wird durchgeführt, nachdem ungefähr 30 Studienteilnehmer, die mit der finalen Zieldosierung behandelt wurden, eine Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Monaten haben.</p> <p>Zusätzliche Kohorte</p> <p>Nach Abschluss der Rekrutierung und Dosierung der Hauptkohorte wurden die Sicherheitsdaten von ungefähr 100 Studienteilnehmern von der chinesischen Gesundheitsbehörde CDE angefragt, um eine tiefere Charakterisierung des Sicherheitsprofils zu ermöglichen, die Wirkung von Risikomanagementmaßnahmen zu bestätigen und weitere</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wirksamkeitsdaten von Ciltacel zu akkumulieren. Hierzu werden in einer zusätzlichen Kohorte ungefähr 70 Studienteilnehmer eingeschlossen, sodass ungefähr 52 Studienteilnehmer innerhalb des Bereiches der Zieldosierung behandelt werden.</p> <p>Eine Interims Analyse für die zusätzliche Kohorte wird mindestens drei Monate nachdem der letzte Studienteilnehmer dieser Kohorte seine initiale Dosis erhalten hat, durchgeführt. Zusätzliche Analysen werden gegebenenfalls auf Anfrage der Gesundheitsbehörde durchgeführt.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Es handelt sich um eine einarmige Studie, daher wird keine Zuordnung in verschiedene Behandlungsgruppen vorgenommen.</p>
9	<p>Verblindung</p>	<p>Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.</p>
10	<p>Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)</p>	<p>Modified Intention-To-Treat (mITT) Analyse-Set: Alle Studienteilnehmer, die Ciltacel in finaler Zieldosierung erhalten haben</p> <p>All-Treated Analyse-Set: Alle Studienteilnehmer, die Ciltacel erhalten haben</p> <p>Pharmakokinetisches Analyse-Set: Alle Studienteilnehmer, die Ciltacel erhalten haben und für die mindestens eine pharmakokinetische Erhebung nach Infusion verfügbar ist</p> <p>Immunogenetisches Analyse-Set: Alle Studienteilnehmer, die Ciltacel erhalten haben und für die mindestens eine immunogenetische Erhebung nach Infusion verfügbar ist</p>
11	<p>Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien</p>	<p>Die primäre Analyse und die finale Analyse der Hauptkohorte werden jeweils ungefähr drei Monate bzw. zwei Jahre nachdem der letzte Studienteilnehmer dieser Kohorte seine initiale Dosis Ciltacel erhalten hat, durchgeführt. Die finale Analyse der zusätzlichen Kohorte erfolgt zwei Jahre nachdem der letzte Studienteilnehmer dieser Kohorte seine initiale Dosis Ciltacel erhalten hat. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basiert in beiden Fällen auf dem mITT-Set während für die Analyse der Sicherheitsendpunkte das All-Treated Set herangezogen wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auf Anfrage der Gesundheitsbehörde können zusätzliche Analysen durchgeführt werden.</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechraten werden definiert als Anteil der Studienteilnehmer, welche die jeweiligen Ansprechkriterien erreichen. Das Ansprechen auf eine Therapie wird von einem validierten Computeralgorithmus analysiert. Die Ansprechrate wird inkl. zweiseitigem 95%-KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode angegeben. Die Null-Hypothese wird verworfen, wenn die untere Grenze des KI des primären Endpunkts ORR über 35% liegt und es wird der p-Wert eines einseitigen Binominaltests zum Signifikanzniveau 2,5% angegeben. - MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, welche zu allen Erhebungszeitpunkten nach Infusion MRD-Negativität basierend auf Knochenmarksaspirat aufwiesen. Als Schwellenwert für die primäre Analyse ist 10^{-5} festgelegt, zudem können andere Schwellenwerte berücksichtigt werden. Die Rate wird inkl. zweiseitigem 95%-KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode angegeben. - Dauer des Ansprechens wird unter Studienteilnehmer mit Ansprechen berechnet als Zeit zwischen erstem dokumentiertem Ansprechen und erstem dokumentiertem Nachweis einer Progression. Für Studienteilnehmer ohne Progression erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor Start einer Folgetherapie. Die Verteilung (Median und Kaplan-Meier-Kurve) wird mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. - Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Zeit zwischen Infusion und erstem Evaluierungszeitpunkt, zu dem alle Kriterien für ein Ansprechen erfüllt sind. Für Studienteilnehmer ohne Ansprechen erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der Progression oder falls keine Progression erfolgte zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor Start einer Folgetherapie. Der Endpunkt wird mittels deskriptiver Angaben dargestellt. - Progressionsfreies Überleben ist definiert als Zeit zwischen Infusion und erster dokumentierter Progression oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher auftritt. Für Studienteilnehmer, die noch leben und keine Progression erfahren haben, erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor Start einer Folgetherapie. Die Verteilung (Median und Kaplan-Meier-Kurve) sowie das Erreichen ausgewähltes PFS-Raten inkl. 95%-KI wird mittels Kaplan-Meier- Methode ermittelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben ist definiert als Zeit zwischen Infusion und Tod. Für Studienteilnehmer, deren Überlebensstatus nicht bekannt ist erfolgt die Zensierung zum letzten Zeitpunkt, zu dem das Überleben bestätigt ist. Die Verteilung (Median und Kaplan-Meier-Kurve) sowie das Erreichen ausgewählter OS-Raten inkl. 95%-KI wird mittels Kaplan-Meier- Methode ermittelt. Patienten die nach der Rücknahme der Einwilligungserklärung versterben werden als Ereignis gewertet. <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse, die nach Infusion von Ciltacel auftreten werden als Inzidenzrate nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach System Organ Class (SOC), Preferred Term (PT) und Schweregrad dargestellt - Klinisch Veränderungen im Hinblick auf physische Untersuchung, Vitalfunktionen und Laborparameter werden zu den jeweils vorgesehen Zeitpunkten deskriptiv zusammengefasst - Gründe für den Studienabbruch werden aufgelistet - Für Studienteilnehmer, die versterben, ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse aufweisen, die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrechen, oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder ein unerwünschtes Ereignis von schwerer Intensität aufweisen, werden, wenn angebracht, Zusammenfassungen, Auflistungen, Datensätze oder Narratives zur Verfügung gestellt <p>Pharmakokinetische Analysen</p> <p>Die Anzahl CAR-positiver T-Zellen und das Transgen-Level werden mittels deskriptiver Statistik dargestellt</p> <p>Immunogenetische Analysen</p> <p>Die Inzidenz von Antikörpern gegen Ciltacel wird deskriptiv dargestellt</p>
Ergebnisse		
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Hauptkohorte:</p> <p>Unterzeichnung der Einwilligungserklärung: N=81</p> <p>Studieneinschluss (Apherese erfolgt): N=64</p> <p>Konditionierungstherapie erhalten: N=49</p> <p>Infusion mit Ciltacel erhalten: N=48</p> <p>Follow-Up: N=38</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzliche Kohorte: Die Information liegt nicht vor.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Hauptkohorte: Studienbeginn: 28. Januar 2019 Studienende: Die Studie ist nicht abgeschlossen. Zeitpunkt der primären Analyse: 19. Januar 2021 Zeitpunkt der Analyse zur zusätzlichen Nachbeobachtung: 19. Juli 2021 Zusätzliche Kohorte: Die Information liegt nicht vor.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Kohorte A: Alter (Jahre) - N: 20 - MW (SD): 58,5 (8,73) - Median: 69,5 - Spannweite: 38, 75 Alter (Kategorien) - N: 20 - <65 Jahre: 17 (85,0%) - 65 – 75 Jahre: 3 (15,0%) - >75 Jahre: 0 (0%) Geschlecht: - N: 20 - Männlich: 13 (65,0%) - Weiblich: 7 (35,0%) Abstammung: - N: 20 - Schwarz/Afro-Amerikanisch: 2 (10,0%) - Weiß: 18 (90,0%) Ethnie: - N: 20 - Spanisch oder lateinamerikanisch: 1 (5,0%) - Nicht spanisch oder lateinamerikanisch: 19 (95,0%) - Gewicht (kg): - N: 20 - MW (SD): 77,1 (12,28) - Median: 78,5 - Spannweite: 55, 92

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Größe (cm):</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - MW (SD): 171,3 (8,83) - Median: 172,1 - Spannweite: 151, 184 <p>Body Surface Area (BSA) (m²):</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - MW (SD): 1,91 (0,187) - Median: 1,96 - Spannweite: 1,6; 2,1 <p>ECOG-Performance Status (Baseline):</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - 0: 10 (50,0%) - 1: 10 (50,0%) <p>Myelom-Typ nach Immunofixation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - IgG: 8 (40,0%) - IgA: 4 (20,0%) - IgD: 1 (5,0%) - Leichtketten: 6 (30,0%) <ul style="list-style-type: none"> o Kappa: 1 (5,0%) o Lambda: 5 (25,0%) - Negative Immunofixation: 1 (5,5%) <p>Charakterisierung der messbaren Krankheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - Nur Serum: 7 (35,0%) - Nur Urin: 5 (25,0%) - Nur Serum (freie Leichtketten): 8 (40,0%) <p>ISS-Stadium zu Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - I: 12 (60,0%) - II: 7 (35,0%) - III: 1 (5,0%) <p>Zeit zwischen initialer Diagnose des Multiplen Myeloms und Studieneinschluss (Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - MW (SD): 3,65 (2,153) - Median: 3,45 - Spannweite: 1,6; 18,2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anzahl lytischer Knochenläsionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - Keine: 5 (25,0%) - 1-3: 1 (5,0%) - 4-10: 2 (10,0%) - Mehr als 12: 36 (60,0%) <p>Extrazelluläre Plasmazytome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - Ja: 3 (15,0%) - Nein: 17 (85,0%) <p>Bewertbare Knochenmarks Beurteilungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - Ja: 20 (100,0%) - Nein: 0 (0,0%) <p>Knochenmarks-Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - ≤30: 15 (75,0%) - >30 - <60: 2 (10,0%) - ≥60: 3 (15,0%) <p>Knochenmarks-Anteil Plasmazellen (Biopsie)</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 19 - ≤30: 14 (73,7%) - >30 - <60: 2 (10,5%) - ≥60: 3 (15,8%) <p>Knochenmarks-Anteil Plasmazellen (Aspirat)</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 19 - ≤30: 17 (89,5%) - >30 - <60: 1 (5,3%) - ≥60: 1 (5,3%) <p>Knochenmarkszellularität gemäß Biopsie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 13 - Hyperzellular: 4 (30,8%) - Normozellular: 7 (53,8%) - Hypozellular: 2 (15,4%) <p>Zytogenetisches Risiko zu Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - Standardrisiko: 6 (30,0%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Hohes Risiko: 7 (35,0%) <ul style="list-style-type: none"> o Del17p: 3 (15,0%) o T (4; 14): 0 (0,0%) o T (14; 16): 5 (25,0%) - Unbekannt: 7 (35,0%) <p>Refraktäritätsstatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N: 20 - PI + IMiD + CD38-Antikörper: 8 (40,0%) - Jegliche PI: 11 (55,0%) - Jegliche IMiD: 20 (100,0%) - Jegliche CD38-Antikörper: 12 (60,0%) - Min. 2 PI + min. 2 IMiD + CD-38-Antikörper: 1 (5,0%) <p>Kohorte B: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte C: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte D: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte E: Die Information liegt nicht vor.</p> <p>Kohorte F: Die Information liegt nicht vor.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es handelt sich um eine einarmige Studie, daher fand keine Zuordnung zu verschiedenen Behandlungsgruppen statt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p>Hauptkohorte:</p> <p>All-Treated Analyse-Set: N=48 mITT Analyse-Set: N=47 Pharmakokinetisches Analyse-Set: N=48 Immunogenetisches Analyse-Set: N=48</p> <p>Zusätzliche Kohorte: Die Information liegt nicht vor.</p>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse können dem Modul 4 entnommen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
18	Zusätzliche Analysen	<p>Hauptkohorte:</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt (ORR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung durch Studienarzt - Bewertung durch IRC - Analyse-Population: „All-Treated“ - Analyse-Population: Studienteilnehmer im mITT-Set, die die Medikation erhalten haben, die alle präspezifizierten Release-Kriterien erfüllt hat - Analyse-Population: Studienteilnehmer im mITT-Set, die zu Baseline eine messbare Erkrankung und mindestens eine Krankheitsbewertung nach Baseline hatten - Analyse-Population: Studienteilnehmer im mITT-Set, die zu Baseline eine messbare Erkrankung und mindestens zwei Krankheitsbewertungen nach Baseline hatten <p><u>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (ORR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (Männlich, Weiblich) - Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) - Anzahl infundierter CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen (x 10⁶ Zellen) (< medianer Wert; ≥ mediane Wert) - Baseline ECOG-Performance-Status (0; 1) - Anzahl vorheriger Therapielinien (= 3; >3) - ISS-Stadium zu Baseline (I; II; III) - Vorherige autologe Stammzelltransplantation (Ja; Nein) - Vorherige Exposition gegenüber Daratumumab (Ja; Nein) - Myelom-Typ (IgG; Nicht-IgG) - Refraktärität gegenüber (Ja; Nein) - Zytogenetische Risikogruppe (Hohes Risiko; Standardrisiko) - Anteil Plasmazellen im Knochenmark zu Baseline (≤30%; >30%-<60%; ≥60%) - Tumor B-Zellreifungsantigen Expression zu Baseline (< medianer Wert; ≥ medianer Wert) - Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms (Ja; Nein) - Methode der Produktwahl (Negativ; Positiv) - Ciltacel Antikörper (Negativ; Positiv) - Studienzentrum (Studienzentrum 01-08) <p>Zusätzliche Kohorte:</p> <p>Die Information liegt nicht vor.</p>
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> - N=48 - Jegliche unerwünschte Ereignisse: 48 (100%) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 24 (50,0%) - Unerwünschte Ereignisse von schwerer Intensität (CTCAE-Grade ≥3): 48 (100%) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen: 8 (16,7%)
Diskussion		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Hauptkohorte:</p> <p>In der Studie werden 48 Patienten mit Ciltacel behandelt, davon 47 mit der finalen Zieldosierung.</p> <p>Die Wirksamkeit von Ciltacel bei chinesischen Patienten bestätigt sich mittels ORR und ist konsistent zu den in der Studie 68284528MMY2001 (CARTITUDE-1) erhobenen Wirksamkeitsparametern. Auch andere Ansprechparameter sowie die MRD-Negativitätsrate demonstrieren das Therapieansprechen auf Ciltacel. Die mediane Dauer des Ansprechens, das mediane Progressionsfreie Überleben sowie das mediane Gesamtüberleben wurden bislang nicht erreicht. Studienteilnehmer werden weiterhin beobachtet, um reifere Daten zu generieren. Die Ergebnisse zum Ansprechen sind konsistent über alle evaluierten Subgruppen.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Ciltacel entspricht dem aktuellen Verständnis des Therapieansatzes. Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Studienteilnehmern auf und acht Studienteilnehmer verstarben infolge unerwünschter Ereignisse. Sicherheitsergebnisse sind konsistent über alle evaluierten Subgruppen.</p> <p>Insgesamt bestätigt die Studie ein positives Nutzen-Risiko-Profil von Ciltacel zur Behandlung vielfach vorbehandelter chinesischer Patienten mit refraktärem und rezidiviertem Multiplen Myelom.</p> <p>Zusätzliche Kohorte:</p> <p>Die Information liegt nicht vor.</p>
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	k.A.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al., 2004)</p> <p>Abkürzungen:bzw.: beziehungsweise; CAR: Chimärer Antigen Rezeptor; CAR-T: Chimärer Antigen Rezeptor T-Zell Therapie; CBR: Clinical Benefit Rate; CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; etc.: et cetera; i.v.: intravenös; IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; IMiD: Immunomodulatory imide Drug; IMWG: International Myeloma Working Group; inkl.: inklusive; IRC: Independent Review Committee; ISS: International Staging System; k.A.: keine Angabe; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MR: Minimal Response; MRD: Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung); ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PI: Proteasom-Inhibitor; PR: Partial Response (teilweises Ansprechen);</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
PT: Preferred Terms nach MedDRA; sCR: Stringent Complete Response; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SOC: System Organ Class nach MedDRA; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VGPR: Very Good Partial Response (sehr gutes partielles Ansprechen); z. B.: zum Beispiel		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

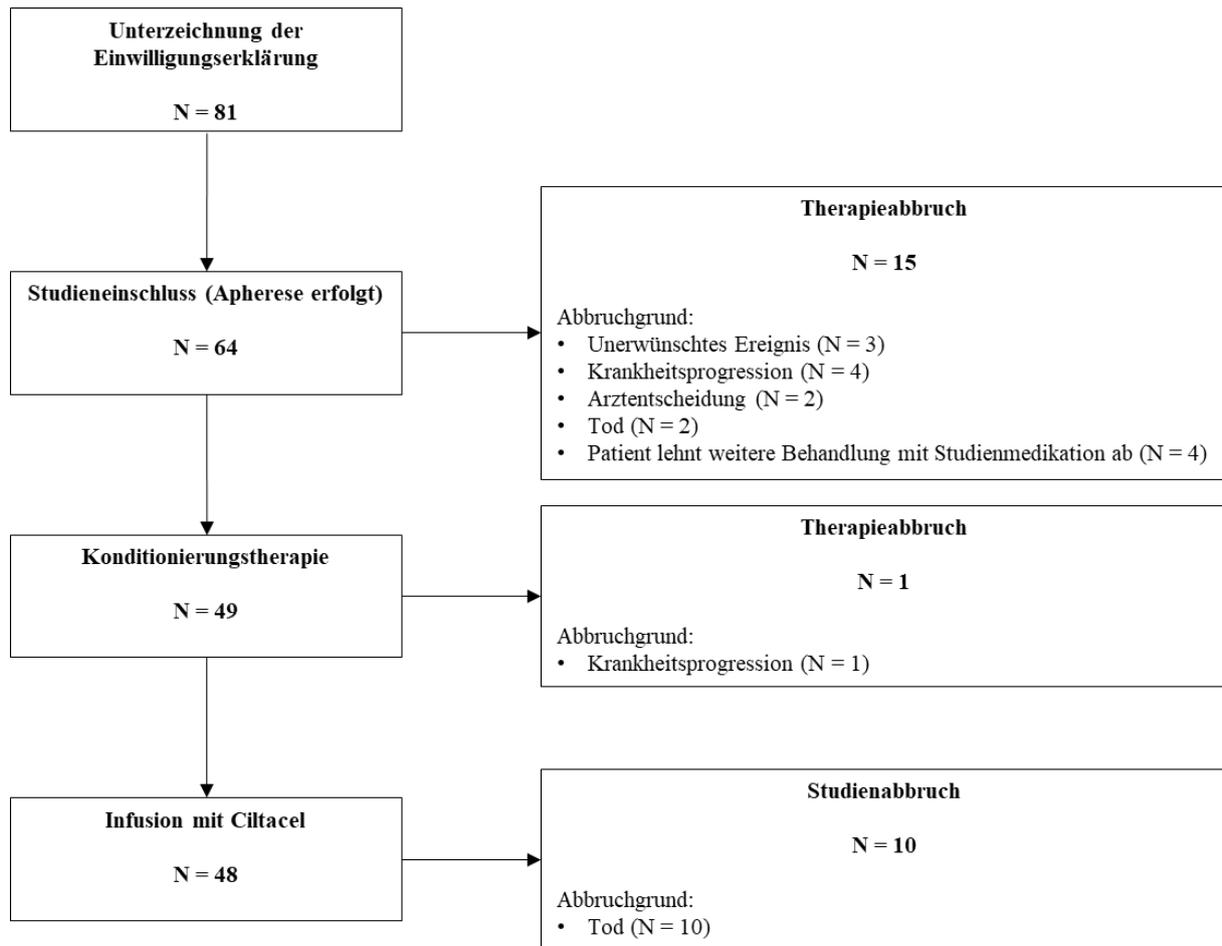


Abbildung 4-560: Patientenfluss der Studie CARTIFAN-1

LocoMMotion

Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LocoMMotion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel</p> <p>Eine prospektive, multinationale Studie zum aktuellen Therapiestandard in der Versorgungsrealität von Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorherige Therapielinien einschließlich einem PI, einem IMiD und einem CD38-Antikörper erhalten haben</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Die Studie evaluiert die Sicherheit und Wirksamkeit der gängigen Therapiestandards bei vielfach vorbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom in der Versorgungsrealität über einen Zeitraum von maximal 2 Jahren.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund/Rationale	<p>Das Multiple Myelom ist durch die Produktion monoklonaler Immunglobulin (Ig) Proteine oder Proteinfragmente (M-Proteine) charakterisiert, die ihre Funktion verloren haben. Die Proliferation dieser Myelom-Zellen führt zu einer fortschreitenden Verdrängung hämatopoetischer Vorläuferzellen im Knochenmark und einer Überproduktion des M-Proteins. Die Erkrankung geht mit osteolytischen Läsionen, Anämie, höherer Anfälligkeit für Infektionen, Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz oder Nierenversagen und neurologischen Komplikationen einher.</p> <p>Bestehende Therapieoptionen umfassen Proteasomhemmer (PI), Immunmodulatoren (IMiD), monoklonale Antikörper und Stammzelltransplantation. Aufgrund ihres rezidivierenden Charakters ist die Erkrankung bislang nicht heilbar und es besteht ein Bedarf an innovativen Therapieansätzen, wenn sich die Krankheit resistent gegenüber verfügbaren Therapien erweist.</p> <p>Die Überlebenschancen von Patienten mit Multiplem Myelom haben sich aufgrund der Entwicklung neuer Therapieoptionen verbessert. Der zunehmende Einsatz von Kombinationstherapien führt entsprechend zu einer steigenden Anzahl an vielfach vorbehandelten Patienten. Um zu verstehen, wie vielfach vorbehandelte Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom behandelt werden und wie der Therapieerfolg in der Versorgungsrealität ist, bedarf es prospektiver Informationen.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studie stehen dem Sponsor zur Verfügung, um auf Ebene patientenindividueller Daten einen adjustierten indirekten Vergleich unter Verwendung Propensity-Score-basierter Methoden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Zielsetzung	<p>und/oder eines Ansatzes zur Adjustierung mittels Kovariablen mit einer anderen einarmigen, interventionellen Studie durchzuführen.</p> <p>Primäres Studienziel Evaluation der Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) unter gängigen Therapiestandards in der Versorgungsrealität bei Studienteilnehmern mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> - Weitere Evaluation des klinischen Nutzens der gängigen Therapiestandards in der Versorgungsrealität bei Studienteilnehmern mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom - Evaluation patientenberichteter Zielgrößen einschließlich krankheitsbezogener Symptome, Funktionalität und Wohlbefinden unter gängigen Therapiestandards in der Versorgungsrealität bei Studienteilnehmern mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom - Evaluation der Sicherheit der gängigen Therapiestandards in der Versorgungsrealität bei Studienteilnehmern mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom <p>Exploratives Studienziel Überprüfung, ob eine Korrelation der MRD-Negativitätsrate mit der Dauer des Ansprechens, dem Progressionsfreiem Überleben und dem Gesamtüberleben unter gängigem Therapiestandard in der Versorgungsrealität besteht</p>
Methoden		
4	Studiendesign	<p>Es handelt sich um eine prospektive, nicht-interventionelle, multinationale Studie, um die gängigen Therapiestandards in der Versorgungsrealität bei Studienteilnehmern mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom zu dokumentieren. Die Teilnahme an der Studie soll in keiner Weise die Therapieentscheidungen oder das klinische Management der Patienten beeinflussen. Es werden weder Medikamente zur Verfügung gestellt, noch werden den Patienten die Kosten für den Kauf von Therapien erstattet.</p> <p>Es werden ausschließlich Daten erhoben, die regelhaft im Rahmen der klinischen Praxis verfügbar sind. Zusätzlich werden unter Berücksichtigung lokaler Rahmenbedingungen nach Möglichkeit patientenberichtete Endpunkte erhoben.</p> <p>Die Studie umfasst eine Screening-Phase, eine Behandlungs-Phase und eine Follow-Up-Phase. Studienteilnehmer werden bis zum Tod oder bis zum Studienende nachbeobachtet, je nachdem was eher eintritt. Das Studienende ist definiert als 24 Monate, nachdem der letzte Studienteilnehmer die Behandlung gestartet hat.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Rahmen	<p>Studienzeitraum Der erste Patient wurde am 02.08.2019 eingeschlossen. Die Studie LocoMMotion ist eine noch laufende Studie. Alle Patienten werden bis zum Tod beobachtet (PRO-Erhebung maximal drei Jahre).</p> <p>Studienzentren Es sind 86 Studienzentren in Europa (72) und den USA (14) beteiligt.</p>
6	Studienteilnehmer	<p>Studienteilnehmer sollen konsekutiv im Rahmen ihrer regulären Besuche eingeschlossen werden, um eine potenzielle Verzerrung durch Selektions-Bias zu minimieren. Die Studienteilnahme soll allen geeigneten Patienten angeboten werden.</p> <p>Teilnehmerinnen und Teilnehmer einer observativen oder nicht-verblindeten interventionellen Studie, sind für den Studieneinschluss geeignet, sofern sie die ihnen zugewiesene Therapie noch nicht gestartet oder bereits abgeschlossen haben. Patienten, die ein investigatives Produkt erhalten sollen oder erhalten haben, sind nicht für die Studienteilnahme geeignet.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms gemäß den IMWG-Kriterien 3. Messbare Krankheitsaktivität bei Screening, definiert als <ul style="list-style-type: none"> - Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden; oder - Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin (Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten: ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis Serum Immunglobulin Freie Leichtketten kappa lambda 4. Mindestens drei vorherige Linien einer Anti-Myelomtherapie oder doppelt-refraktär auf einen PI und einen IMiD (Refraktärität definiert gemäß IMWG-Kriterien). Anmerkung: Induktionstherapie mit oder ohne Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie gilt als eine Therapielinie; Patienten mussten mindestens einen vollständigen Therapiezyklus jeder Therapielinie durchlaufen, es sei denn es kam bereits während des ersten Therapiezyklus zur Progression 5. Erhalt eines PI, eines IMiD und eines CD38 Antikörpers als Bestandteil vorheriger Anti-Myelomtherapie (als Mono- oder Kombinationstherapie) 6. Dokumentierte Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapielinie festgestellt durch den Prüfarzt gemäß den IMWG-Kriterien oder dokumentierter Nachweis einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>progressiven Erkrankung innerhalb der letzten 6 Monate und refraktär oder therapieresistent auf die letzte Therapielinie</p> <p>7. ECOG-Performance Status Grad 0 oder 1</p> <p>8. Nicht schwanger und plant nicht im Studienverlauf schwanger zu werden</p> <p>9. Studienteilnehmer müssen eine informierte Einwilligungserklärung unterzeichnen, die feststellt, dass er oder sie die Hintergründe der Studienprozedur versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Einwilligung muss vor der ersten Studienaktivität eingeholt werden.</p>
7	Variablen	<p>Nach Möglichkeit werden die folgenden Variablen zu Baseline und/oder während der Beobachtungsphase erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Demographische Daten - Diagnose und medizinische Vorgeschichte - Unerwünschte Ereignisse - Klinische Laborparameter, physische Untersuchungen, ECOG-Performance-Status - Typ, Dosierung und Dauer begleitender Medikation - Zielgrößen für klinisches Ansprechen - Patientenberichtete Zielgrößen aus Fragebögen und Skalen, wenn zulässig gemäß lokalen Regularien
8	Datenquellen/Messmethoden	<p>Die primären Datenquellen für diese Studie sind die Patientenakten der Studienteilnehmer. Alle im Clinical Report Form (CRF) erfassten Daten werden in den Patientenakten dokumentiert. Wenn der teilnehmende Prüfarzt nicht der behandelnde Arzt ist, werden die durchgeführten Beurteilungen in den Patientenakten (Quelldaten) aufbewahrt, und der teilnehmende Prüfarzt ist verantwortlich für die Erfassung der Daten im CRF. In den Fällen, in denen Fragebögen zu den patientenberichteten Zielgrößen in elektronischem Format aufgenommen werden, wird dies als Datenquelle für diese Daten betrachtet. Wenn Fragebögen im Papierformat verwendet werden, werden die Papierquellen im Studienzentrum als Quelldaten behalten und die Daten von Dritten ins CRF übertragen. Der Data Collection Schedule fasst das erwartete Timing und die Häufigkeit der Datenerhebung in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis zusammen.</p>
9	Bias	k.A.
10	Studiengröße	<p>Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, daher wird keine formale Hypothese getestet. Die Stichprobengröße basiert auf dem Ziel die ORR des gängigen Therapiestandards in der Versorgungsrealität mit einer klinisch akzeptablen Präzision des 95%-Konfidenzintervalls (KI) zu beschreiben. Unter der Annahme, dass die ORR unter verfügbaren Therapieoptionen 30% oder weniger beträgt und dass der in der Studie beobachtete Anteil an Therapieansprechern zwischen 20% und 40% liegen wird, hat das zweiseitige 95%-KI bei 230 Studienteilnehmern eine Spannweite von 10,7% bis 13,0%.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Quantitative Variablen	<p>Primär ORR</p> <p>Sekundär</p> <ul style="list-style-type: none"> - Very good partial response (VGPR)-Rate - CR-Rate - stringent CR (sCR)-Rate - MRD-Negativitätsrate - Clinical Benefit Rate (CBR) definiert als ORR (=sCR + CR + VGPR + PR) + Minimal Response (MR) - Dauer des Ansprechens - Zeit bis zum Ansprechen - Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zur Progression in der nächsten Anti-Myelom Therapielinie oder Tod, je nachdem was früher auftritt (PFS2) - Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT) - Gesamtüberleben - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 - EuroQol Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L) - Einzelne Items der EORTC QLQ-MY20 - Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse <p>Explorativ Korrelation der MRD-Negativitätsrate mit Dauer des Ansprechens, Progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben</p>
12	Statistische Methoden	<p>Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, daher wird keine formale Hypothese getestet. Für kontinuierliche Variablen werden Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient, Median und Spannweite angegeben. Für kategorische Variablen werden Anzahl der Beobachtungen und Anteile angegeben. Für zeitbezogene Auswertungen werden Quartile inkl. 95%-KI und der Anteil zensierter Beobachtungen angegeben.</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechraten werden definiert als Anteil der Studienteilnehmer, welche die jeweiligen Ansprechkriterien erreichen. - Dauer des Ansprechens wird unter Studienteilnehmern mit Ansprechen berechnet als Zeit zwischen erstem dokumentiertem Ansprechen und erster dokumentierter Krankheitsprogression. Für Studienteilnehmer ohne Krankheitsprogression vor Entzug der Einwilligung, Ende der Nachbeobachtung oder Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor Start einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie. - Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Zeit zwischen Infusion und erstem Evaluierungszeitpunkt, zu dem alle Kriterien für ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ansprechen erfüllt sind. Für Studienteilnehmer ohne Ansprechen vor Entzug der Einwilligung, Ende der Nachbeobachtung oder Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der Progression oder falls keine Progression erfolgte zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor Start einer Folgetherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfreies Überleben ist definiert als Zeit zwischen Infusion und erster dokumentierter Progression oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher auftritt. Für Studienteilnehmer, die noch Leben und vor Entzug der Einwilligung, Ende der Nachbeobachtung oder Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie keine Progression erfahren haben, erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor Start einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie.. - Gesamtüberleben ist definiert als Zeit zwischen Infusion und Tod aus jeglichem Grund. Für Studienteilnehmer, deren Überlebensstatus nicht bekannt ist erfolgt die Zensierung zum letzten Zeitpunkt, zu dem das Überleben bestätigt ist. <p>Patientenberichtete Endpunkte</p> <p>Es erfolgt eine deskriptive Zusammenfassung des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 (4 Items), EQ-5D-5L und Visuelle Analogskala (VAS). Klinisch relevante und nachhaltige Verbesserungen im Vergleich zur Baseline werden mittels etablierter Schwellenwerte evaluiert. Die mittlere Veränderung wird als Veränderung im Vergleich zu Baseline mittels Gemischtem Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) ermittelt.</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse werden als Inzidenzrate nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach System Organ Class (SOC), Preferred Term (PT) und Schweregrad nach NCI-CTCAE (Version 5.0) dargestellt - Für Studienteilnehmer, die versterben, ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse aufweisen, die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrechen, oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder ein unerwünschtes Ereignis von schwerer Intensität aufweisen, werden, wenn angebracht, Zusammenfassungen, Auflistungen, Datensätze oder Narratives zur Verfügung gestellt - Klinische Veränderungen im Hinblick auf physische Untersuchung, Vitalfunktionen und Laborparameter werden zu den jeweils vorgesehen Zeitpunkten zusammengefasst
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der gescreenten Patienten n = 313 • Anzahl der Patienten in der Gesamtpopulation n = 248

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Deskriptive Daten	Die Charakteristika der Studienteilnehmer sind in Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dossiers dargestellt. Die Gesamtstudiendauer beträgt 33 Monaten.
15	Ergebnisdaten	Insgesamt wurden in der Studie LocoMMotion 92 verschiedene Anti-Myelomtherapieregime eingesetzt. Häufigste Anti-Myelomtherapieregime <ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib + Dexamethason n= 34 (13,7%) • Cyclophosphamid + Dexamethason + Pomalidomid n= 33 (13,3%) • Dexamethason + Pomalidomid n= 28 (11,3%) • Dexamethason + Ixazomib + Lenalidomid n= 14 (5,6%) • Bortezomib + Dexamethason + Panobinostat n= 11 (4,4%) • Bendamustin + Bortezomib + Dexamethason n= 7 (2,8%) • Carfilzomib + Cyclophosphamid + Dexamethason n= 7 (2,8%) • Dexamethason + Elotuzumab + Pomalidomid n= 6 (2,4%) • Dexamethason + Lenalidomid n= 6 (2,4%) <p>Die mediane Behandlungsdauer betrug 3,94 Monate (Spannweite: 0,03 bis 17,97 Monate).</p> <p>Insgesamt 123 (49,6%) der Studienteilnehmer haben eine nachfolgende Anti-Myelomtherapie erhalten. Die mediane Behandlungsdauer der nachfolgenden Anti-Myelomtherapie betrug 2,79 Monate (Spannweite: 0,03 bis 12,29 Monate).</p>
16	Hauptergebnisse	Die Ergebnisse für den primären sowie alle sekundären Endpunkte der Studie LocoMMotion sind im Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dossiers dargestellt.
17	Weitere Auswertungen	Sensitivitätsanalyse und Subgruppenanalysen sind im Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dossiers dargestellt.
Diskussion		
18	Hauptergebnisse	Die Studie wurde designt um die Wirksamkeit der aktuellen Therapiestandards in der Versorgungsrealität von Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorherige Therapielinien einschließlich einem PI, einem IMiD und einem CD38-Antikörper erhalten haben, zu beobachten. Eines der zentralen Merkmale ist die Erkenntnis, dass es nicht den einen Therapiestandard gibt. Innerhalb der 248 Studienteilnehmer wurden 92 unterschiedliche primäre Therapieregime angewandt. Nach der Behandlung mit dem jeweiligen Therapiestandard, wurden 123 Studienteilnehmer mit einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie behandelt, die sich wiederum aus 99 unterschiedlichen Therapieregimen zusammensetzte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Etwa 30% der Studienteilnehmer zeigt eine Gesamtantwort auf die Therapie (ORR 29,8%).</p> <p>Die mediane Zeit des progressionsfreien Überlebens ist 4,63 Monate, die mediane Gesamtüberlebenszeit ist 12,39 Monate innerhalb der 107 Ereignisse (43,1%) zum Datenschnitt. In 29,8% der Studienteilnehmer ist ein Fortschreiten der Krankheit die Todesursache. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades wurde in 207 Studienteilnehmer (83,5%) beobachtet, was möglicherweise unterschätzt wurde. Bei 19 Studienteilnehmer (7,7%) führten die die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse zum Tod.</p>
19	Einschränkungen	Da es sich um eine nicht-interventionelle Studie handelt, werden ausschließlich Daten erhoben, die regelhaft im Rahmen der klinischen Praxis verfügbar sind. Dies kann fehlende Daten bei einzelnen Variablen zurfolge haben.
20	Interpretation	Die Studienergebnisse zum Ansprechen, zur Zeit bis zur Progression und zum Gesamtüberleben unterstreichen den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens drei vorherige Therapielinien einschließlich einem PI, einem IMiD und einem CD38-Antikörper erhalten haben.
21	Übertragbarkeit	Die Studie LocoMMotion wurde unter anderem in Studienzentren in Deutschland sowie weiteren europäischen Ländern durchgeführt. Es ergeben sich keine Hinweise auf systematische Unterschiede hinsichtlich des Versorgungsstandard zwischen den Durchführungsorten oder auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern.
Zusätzliche Informationen		
22	Finanzierung	Der Sponsor der Studie ist Janssen Scientific and Medical Affairs
<p>a: nach STROBE</p> <p>Abkürzungen: CBR: Clinical Benefit Rate; CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions Questionnaire; IMiD: Immunomodulatory imide Drug; IMWG: International Myeloma Working Group; inkl.: inklusive; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MR: Minimal Response; MRD: Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung); ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrage); PI: Proteasom-Inhibitor; PR: Partial Response (teilweises Ansprechen); PRO: Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte); PT: Preferred Terms nach MedDRA; sCR: Stringent Complete Response; SOC: System Organ Class nach MedDRA; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; USA: United States of America (Vereinigte Staaten); VGPR: Very Good Partial Response (sehr gutes partielles Ansprechen)</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

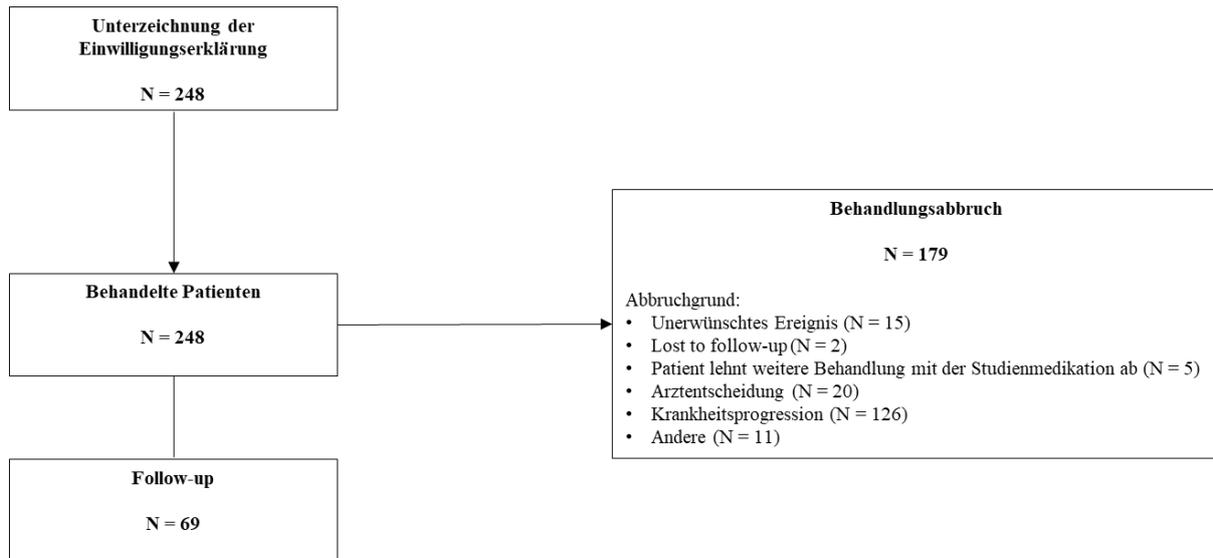


Abbildung 4-561: Patientenfluss der Studie LocoMMotion

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-184: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die vergleichende Analyse aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Studie: Vergleichende Analyse aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokolle	A
Statistische Analysepläne	B
Studienberichte	C
clinicaltrials.gov NCT03548207 & NCT04035226 WHO ICTRP NCT03548207 & NCT04035226	D

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

Die Zuordnung der Studienteilnehmer zu den einarmigen Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfolgt nicht randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da sich die Rekrutierungszeiträume Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion überschneiden, ist die zeitliche Parallelität der Gruppen sichergestellt. In die Studie CARTITUDE-1 wurden Patienten zwischen dem 5. Juli 2018 und dem 22. Juni 2020 eingeschlossen. In die Studie LocoMMotion wurden Patienten zwischen dem 2. August 2019 und dem 26. Oktober 2020 eingeschlossen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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 unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion wurden mit identischen Einschlusskriterien für die Studienpopulationen designet. Prognostische Faktoren, welche relevante Confounder aufgrund einer bestehenden Strukturungleichheit zwischen den Behandlungsgruppen in der vergleichenden Analyse darstellen, werden im statistischen Modell als Kovariablen berücksichtigt. Die Identifikation der relevanten Confounder erfolgt systematisch unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Literatur sowie Konsultation medizinischer Experten. Da die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion in unterschiedlichen Zentren durchgeführt wurden, liegt keine systematische Verzerrung bei der Rekrutierung der Patienten vor.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um Open-Label Studien.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion handelt es sich um Open-Label Studien.

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

Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und 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 in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar und entspricht dem ITT-Prinzip.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

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

Die Erhebung der Daten zum Gesamtüberleben erfolgt unverblindet. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Alle Patienten, die in die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Wenn notwendig, wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist 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

Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Es liegt kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das Progressionsfreie Überleben 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 Progressionsfreies Überleben 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:

A, B, C

Alle Patienten, die in die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Wenn notwendig, wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist 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

Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Es liegt kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird durch den behandelnden Arzt aufgrund

einer Krankheitsprogression des Studienteilnehmers eingeleitet. Demzufolge ist der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Alle Patienten, die in die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Wenn notwendig, wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist 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

Durch die post-hoc Auswertung des Endpunkts besteht grundsätzlich ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung bestehen nicht.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Die Einleitung einer nachfolgenden Myelomtherapie erfolgt nach einer dokumentierten Krankheitsprogression primär auf Grundlage patientenindividueller Entscheidungsgründe. Da sich die Patientenrelevanz des Endpunktes aus dem Ende eines therapiefreien Intervalls ergibt, ist die Dokumentation der Gründe einzelner patientenindividueller Entscheidungen von nachrangiger Relevanz. Die Einleitung einer Folgetherapie ist objektiv dokumentiert und kann somit auch post-hoc unverzerrt ausgewertet werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt anhand eines validierten auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Alle Patienten, die in die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Wenn notwendig, wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Es liegt kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die Endpunkte zum Ansprechen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann 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:

A, B, C

In der Studie CARTITUDE-1 wurde patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Studienphase 2 erhoben. Alle Patienten, die in die Studienphase 2 der Studie CARTITUDE-1 eingeschlossen sind gehen in die Analyse ein. Alle Patienten, die in die Studie LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist 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

Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es liegt kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar.

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes EQ-5D VAS werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes EQ-5D-5L als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte untersucht. Die Rücklaufquoten werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten. Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote und zudem ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt EQ-5D VAS als hoch eingestuft.

Endpunkt: EORTC-QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann 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:

A, B, C

In der Studie CARTITUDE-1 wurde patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Studienphase 2 erhoben. Alle Patienten, die in die Studienphase 2 der Studie CARTITUDE-1 eingeschlossen sind gehen in die Analyse ein. Alle Patienten, die in die Studie LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist 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

Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es liegt kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar.

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes EORTC-QLQ-C30 werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes EORTC-QLQ-C30 als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte untersucht. Die Rücklaufquoten werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten. Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote und zudem ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt EORTC-QLQ C30 als hoch eingestuft.

Endpunkt: EORTC-QLQ-MY20

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann 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:

A, B, C

In der Studie CARTITUDE-1 wurde patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Studienphase 2 erhoben. Alle Patienten, die in die Studienphase 2 der Studie CARTITUDE-1 eingeschlossen sind gehen in die Analyse ein. Alle Patienten, die in die Studie LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Es wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist 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

Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Post-hoc definierte

Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es liegt kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar.

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes EORTC-QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes EORTC-QLQ-MY20 als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte untersucht. Die Rücklaufquoten werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten. Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote und zudem ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet und als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt EORTC-QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Erhebung der Daten zur Verträglichkeit erfolgt nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Anschließend erfolgt eine Kodierung dieser nach MedDRA.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Alle Patienten, die in die Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion eingeschlossen sind, gehen in die Analyse ein. Wenn notwendig, wurde ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist 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

Die in den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erhobenen Endpunkte, die durchzuführenden Analysen auf Studienebene sowie eine vergleichende Analyse sind in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Es liegt kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss in beiden Behandlungsgruppen ist transparent und nachvollziehbar.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die unterschiedlichen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für Jegliche unerwünschten Ereignisse kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und die Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine derartige Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können unterschiedliche Nachbeobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. In der Studie CARTITUDE-1 ist die Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse begrenzt auf 100 Tage nach Infusion mit Ciltacel. In der Studie LocoMMotion orientiert sich die Dauer der Nachbeobachtung an der jeweiligen Behandlungsdauer.

Für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse kann eine potenziell informative Zensierung in der Studie CARTITUDE-1 ausgeschlossen werden, da bereits nahezu alle Studienteilnehmer ein Unerwünschtes Ereignis erfahren haben (99,2%) und somit nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist. In der Studie LocoMMotion weisen 85,6% ein Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ist mit 0,69 Monaten deutlich kürzer als die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Studie LocoMMotion (3,94 Monate), daher ist eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich anzusehen.

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse kann eine potenziell informative Zensierung in der Studie CARTITUDE-1 ausgeschlossen werden, da bereits nahezu alle Studienteilnehmer ein Unerwünschtes Ereignis erfahren haben (98,4%) und somit nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist. In der Studie LocoMMotion weisen 58,0% ein Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ist mit 3,61 Monaten vergleichbar mit der medianen Nachbeobachtungsdauer in der Studie LocoMMotion (3,94 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden kann.

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse weisen in der Studie CARTITUDE-1 67,7% ein Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ist mit 2,38 Monaten deutlich kürzer als die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Studie CARTITUDE-1 (28,5 Monate), daher ist eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich anzusehen. In der Studie LocoMMotion weisen 34,5% ein Ereignis auf, sodass eine potenziell informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die vergleichende Analyse aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion erfüllt die Anforderungen zur Nachbildung einer Zielstudie mit Randomisierung. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die emulierte Zielstudie bewertet als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf

Endpunktebene wird für die Endpunkte Jegliche unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte als hoch eingestuft.

Anhang 4-G: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant)

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu allen durchgeführten Subgruppenanalysen (signifikant und nicht signifikant) tabellarisch dargestellt.

Gesamtüberleben

Tabelle 1 (Anhang 4-G): Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter						
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	24/78 (30,8 %)	NA [31,47; NA]	32/67 (47,8 %)	15,97 [8,21; NA]	0,31 [0,17; 0,56] p=0,0001
	65 - 75 Jahre	13/37 (35,1 %)	NA [24,71; NA]	47/83 (56,6 %)	13,04 [6,44; 17,94]	0,33 [0,16; 0,68] p=0,0023
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [2,86; NA]	12/24 (50,0 %)	15,11 [5,36; NA]	0,26 [0,06; 1,26] p=0,0952
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geschlecht						
Naive Analyse ^b	Männlich	22/71 (31,0 %)	NA [31,47; NA]	51/98 (52,0 %)	14,19 [6,44; NA]	0,33 [0,19; 0,57] p<0,0001
	Weiblich	17/53 (32,1 %)	NA [28,75; NA]	40/76 (52,6 %)	13,27 [9,23; NA]	0,26 [0,13; 0,52] p=0,0001
Gesamtüberleben; Subgruppe: ISS-Stadium						

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert	
Analysemethodik							
	Naive Analyse ^b	I	18/74 (24,3 %)	NA [NA; NA]	17/52 (32,7 %)	NA [18,46; NA]	0,29 [0,13; 0,64] p=0,0024
		II	13/35 (37,1 %)	NA [24,71; NA]	33/44 (75,0 %)	8,28 [5,19; 10,94]	0,25 [0,12; 0,50] p<0,0001
III		8/15 (53,3 %)	14,55 [6,01; NA]	28/56 (50,0 %)	14,19 [5,58; NA]	1,01 [0,46; 2,21] p=0,9876	
Gesamtüberleben; Subgruppe: ECOG-Performance-Status							
Naive Analyse ^b	0	21/64 (32,8 %)	NA [27,76; NA]	16/44 (36,4 %)	20,24 [15,11; NA]	0,39 [0,18; 0,82] p=0,0135	
	1	18/60 (30,0 %)	NA [31,47; NA]	75/130 (57,7 %)	10,22 [6,41; 15,51]	0,32 [0,18; 0,55] p<0,0001	
<p>a: ITT-Population</p> <p>b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>							

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 2 (Anhang 4-G): Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Alter						
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	39/78 (50,0 %)	25,66 [16,76; NA]	43/67 (64,2 %)	4,43 [3,06; 6,41]	0,24 [0,15; 0,39] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	19/37 (51,4 %)	27,76 [13,24; NA]	58/83 (69,9 %)	4,63 [3,68; 5,72]	0,28 [0,15; 0,50] p<0,0001
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [2,66; NA]	15/24 (62,5 %)	3,58 [1,02; 7,62]	0,19 [0,04; 0,84] p=0,0287
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Geschlecht						
Naive Analyse ^b	Männlich	37/71 (52,1 %)	26,48 [17,54; NA]	64/98 (65,3 %)	4,43 [3,68; 5,72]	0,29 [0,18; 0,45] p<0,0001
	Weiblich	24/53 (45,3 %)	NA [14,75; NA]	52/76 (68,4 %)	5,09 [3,06; 6,41]	0,22 [0,13; 0,37] p<0,0001

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: ISS-Stadium						
Naive Analyse ^b	I	30/74 (40,5 %)	NA [25,66; NA]	32/52 (61,5 %)	5,62 [4,17; 8,97]	0,24 [0,14; 0,42] p<0,0001
	II	21/35 (60,0 %)	22,44 [14,75; NA]	32/44 (72,7 %)	3,48 [1,87; 5,09]	0,19 [0,10; 0,37] p<0,0001
	III	10/15 (66,7 %)	10,84 [5,82; 16,76]	38/56 (67,9 %)	4,43 [3,35; 5,72]	0,59 [0,29; 1,20] p=0,1425
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: ECOG-Performance-Status						
Naive Analyse ^b	0	32/64 (50,0 %)	26,81 [14,13; NA]	28/44 (63,6 %)	5,72 [3,88; 8,28]	0,29 [0,17; 0,51] p<0,0001
	1	29/60 (48,3 %)	28,02 [18,14; NA]	88/130 (67,7 %)	4,43 [3,45; 5,49]	0,23 [0,14; 0,38] p<0,0001
<p>a: ITT-Population</p> <p>b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>						

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Tabelle 3 (Anhang 4-G): Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Alter						
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	36/78 (46,2 %)	31,47 [20,01; NA]	48/67 (71,6 %)	4,80 [4,11; 6,50]	0,25 [0,16; 0,40] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	15/37 (40,5 %)	NA [15,64; NA]	67/83 (80,7 %)	5,72 [4,40; 6,93]	0,23 [0,13; 0,43] p<0,0001
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [2,30; NA]	19/24 (79,2 %)	5,36 [3,09; 9,36]	0,23 [0,07; 0,82] p=0,0234
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: Geschlecht						
Naive Analyse ^b	Männlich	32/71 (45,1 %)	31,47 [20,73; NA]	77/98 (78,6 %)	5,22 [4,27; 6,31]	0,24 [0,15; 0,38] p<0,0001
	Weiblich	22/53 (41,5 %)	NA [17,91; NA]	57/76 (75,0 %)	5,78 [3,94; 7,23]	0,23 [0,14; 0,40] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: ISS-Stadium						
Naive Analyse ^b	I	26/74 (35,1 %)	NA [31,47; NA]	36/52 (69,2 %)	6,44 [4,47; 11,24]	0,20 [0,12; 0,36] p<0,0001
	II	18/35 (51,4 %)	27,76 [14,39; NA]	41/44 (93,2 %)	3,79 [2,76; 5,36]	0,18 [0,10; 0,34] p<0,0001
	III	10/15 (66,7 %)	11,07 [6,01; 16,76]	40/56 (71,4 %)	5,58 [4,14; 7,59]	0,72 [0,36; 1,44] p=0,3512
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie; Subgruppe: ECOG-Performance-Status						
Naive Analyse ^b	0	29/64 (45,3 %)	NA [17,08; NA]	31/44 (70,5 %)	6,31 [4,60; 9,99]	0,29 [0,17; 0,50] p<0,0001
	1	25/60 (41,7 %)	NA [20,73; NA]	103/130 (79,2 %)	5,32 [4,27; 6,18]	0,22 [0,14; 0,36] p<0,0001
<p>a: ITT-Population</p> <p>b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>						

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

AnsprechrateTabelle 4 (Anhang 4-G): Subgruppenergebnisse für Gesamtansprechrate (\geq PR) aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analysemethodik	Subgruppe	Ciltacel	Patientenindividuelle Therapie	Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Gesamtansprechrate (\geqPR); Subgruppe: Alter						
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	67/78 (85,9 %)	24/67 (35,8 %)	10,91 [4,86; 24,53] p<0,0001	2,40 [1,72; 3,35] p<0,0001	50,10 % [36,20 %; 63,90 %] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	28/37 (75,7 %)	25/83 (30,1 %)	7,22 [2,98; 17,50] p<0,0001	2,51 [1,73; 3,66] p<0,0001	45,60 % [28,60 %; 62,50 %] p<0,0001
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	5/24 (20,8 %)	30,40 [3,05; 303,35] p=0,0004	4,27 [1,89; 9,62] p=0,0005	68,10 % [41,90 %; 94,20 %] p<0,0001
Gesamtansprechrate (\geqPR); Subgruppe: Geschlecht						
Naive Analyse ^b	Männlich	59/71 (83,1 %)	29/98 (29,6 %)	11,70 [5,49; 24,94] p<0,0001	2,81 [2,03; 3,88] p<0,0001	53,50 % [41,00 %; 66,10 %] p<0,0001
	Weiblich	44/53 (83,0 %)	25/76 (32,9 %)	9,97 [4,21; 23,62] p<0,0001	2,52 [1,79; 3,56] p<0,0001	50,10 % [35,50 %; 64,70 %] p<0,0001

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel	Patientenindividuelle Therapie	Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Gesamtansprechrte (≥PR); Subgruppe: ISS-Stadium						
Naive Analyse ^b	I	63/74 (85,1 %)	21/52 (40,4 %)	8,46 [3,63; 19,72] p<0,0001	2,11 [1,50; 2,97] p<0,0001	44,80 % [29,10 %; 60,40 %] p<0,0001
	II	30/35 (85,7 %)	10/44 (22,7 %)	20,40 [6,27; 66,42] p<0,0001	3,77 [2,15; 6,61] p<0,0001	63,00 % [46,00 %; 79,90 %] p<0,0001
	III	10/15 (66,7 %)	16/56 (28,6 %)	5,00 [1,48; 16,94] p=0,0069	2,33 [1,35; 4,03] p=0,0024	38,10 % [11,50 %; 64,70 %] p=0,0050
Gesamtansprechrte (≥PR); Subgruppe: ECOG-Performance-Status						
Naive Analyse ^b	0	54/64 (84,4 %)	14/44 (31,8 %)	11,57 [4,58; 29,21] p<0,0001	2,65 [1,70; 4,14] p<0,0001	52,60 % [36,20 %; 68,90 %] p<0,0001
	1	49/60 (81,7 %)	40/130 (30,8 %)	10,02 [4,72; 21,27] p<0,0001	2,65 [2,00; 3,53] p<0,0001	50,90 % [38,30 %; 63,50 %] p<0,0001
a: 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						
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)						

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 5 (Anhang 4-G): Subgruppenergebnisse für Sehr gutes partielles Ansprechen (\geq VGPR) aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel	Patientenindividuelle Therapie	Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Sehr gutes partielles Ansprechen (\geqVGPR); Subgruppe: Alter						
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	65/78 (83,3 %)	10/67 (14,9 %)	28,50 [11,61; 69,95] p<0,0001	5,58 [3,13; 9,97] p<0,0001	68,40 % [56,50 %; 80,30 %] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	27/37 (73,0 %)	11/83 (13,3 %)	17,67 [6,74; 46,33] p<0,0001	5,51 [3,07; 9,88] p<0,0001	59,70 % [43,70 %; 75,80 %] p<0,0001
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	1/24 (4,2 %)	184,00 [10,27; 3298,20] p<0,0001	21,33 [3,09; 147,35] p=0,0019	84,70 % [62,70 %; 100,00 %] p<0,0001
Sehr gutes partielles Ansprechen (\geqVGPR); Subgruppe: Geschlecht						
Naive Analyse ^b	Männlich	57/71 (80,3 %)	13/98 (13,3 %)	26,62 [11,65; 60,81] p<0,0001	6,05 [3,60; 10,17] p<0,0001	67,00 % [55,60 %; 78,50 %] p<0,0001
	Weiblich	43/53 (81,1 %)	9/76 (11,8 %)	32,01 [12,03; 85,17] p<0,0001	6,85 [3,66; 12,82] p<0,0001	69,30 % [56,50 %; 82,10 %] p<0,0001
Sehr gutes partielles Ansprechen (\geqVGPR); Subgruppe: ISS-Stadium						
Naive Analyse ^b	I	62/74 (83,8 %)	10/52 (19,2 %)	21,70 [8,60; 54,79] p<0,0001	4,36 [2,47; 7,67] p<0,0001	64,60 % [50,90 %; 78,20 %] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel	Patientenindividuelle Therapie	Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	II	29/35 (82,9 %)	2/44 (4,5 %)	101,50 [19,13; 538,54] p<0,0001	18,23 [4,67; 71,19] p<0,0001	78,30 % [64,40 %; 92,20 %] p<0,0001
	III	9/15 (60,0 %)	6/56 (10,7 %)	12,50 [3,29; 47,53] p<0,0001	5,60 [2,37; 13,26] p<0,0001	49,30 % [23,20 %; 75,40 %] p=0,0002
Sehr gutes partielles Ansprechen (≥VGPR); Subgruppe: ECOG-Performance-Status						
Naive Analyse ^b	0	52/64 (81,3 %)	4/44 (9,1 %)	43,33 [12,99; 144,50] p<0,0001	8,94 [3,48; 22,92] p<0,0001	72,20 % [59,40 %; 84,90 %] p<0,0001
	1	48/60 (80,0 %)	18/130 (13,8 %)	24,89 [11,13; 55,66] p<0,0001	5,78 [3,69; 9,04] p<0,0001	66,20 % [54,40 %; 77,90 %] p<0,0001
<p>a: 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</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>						

Tabelle 6 (Anhang 4-G): Subgruppenergebnisse für Vollständiges Ansprechen (\geq CR) aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel	Patientenindividuelle Therapie	Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Vollständiges Ansprechen (\geq CR); Subgruppe: Alter						
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	52/78 (66,7 %)	1/67 (1,5 %)	132,00 [17,34; 1005,20] p<0,0001	44,67 [6,34; 314,45] p=0,0001	65,20 % [54,30 %; 76,00 %] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	24/37 (64,9 %)	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	64,90 % [49,50 %; 80,20 %] p<0,0001
	> 75 Jahre	7/9 (77,8 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	77,80 % [50,60 %; 100,00 %] p<0,0001
Vollständiges Ansprechen (\geq CR); Subgruppe: Geschlecht						
Naive Analyse ^b	Männlich	47/71 (66,2 %)	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,20 % [55,20 %; 77,20 %] p<0,0001
	Weiblich	36/53 (67,9 %)	1/76 (1,3 %)	158,82 [20,33; 1240,60] p<0,0001	51,62 [7,30; 364,95] p<0,0001	66,60 % [53,80 %; 79,40 %] p<0,0001
Vollständiges Ansprechen (\geq CR); Subgruppe: ISS-Stadium						
Naive Analyse ^b	I	55/74 (74,3 %)	1/52 (1,9 %)	147,63 [19,07; 1143,00] p<0,0001	38,65 [5,52; 270,47] p=0,0002	72,40 % [61,80 %; 83,00 %] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel	Patientenindividuelle Therapie	Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	II	22/35 (62,9 %)	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	62,90 % [46,80 %; 78,90 %] p<0,0001
	III	6/15 (40,0 %)	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00 % [15,20 %; 64,80 %] p=0,0016
	Vollständiges Ansprechen (≥ CR); Subgruppe: ECOG-Performance-Status					
Naive Analyse ^b	0	41/64 (64,1 %)	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	64,10 % [52,30 %; 75,80 %] p<0,0001
	1	42/60 (70,0 %)	1/130 (0,8 %)	301,00 [39,00; 2323,10] p<0,0001	91,00 [12,82; 645,67] p<0,0001	69,20 % [57,50 %; 80,90 %] p<0,0001
a: 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 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)						

Tabelle 7 (Anhang 4-G): Subgruppenergebnisse für Stringentes vollständiges Ansprechen (= sCR) aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analysemethodik	Subgruppe	Ciltacel	Patientenindividuelle Therapie	Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Stringentes vollständiges Ansprechen (= sCR); Subgruppe: Alter						
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	52/78 (66,7 %)	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70 % [56,20 %; 77,10 %] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	24/37 (64,9 %)	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	64,90 % [49,50 %; 80,20 %] p<0,0001
	> 75 Jahre	7/9 (77,8 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	77,80 % [50,60 %; 100,00 %] p<0,0001
Stringentes vollständiges Ansprechen (= sCR); Subgruppe: Geschlecht						
Naive Analyse ^b	Männlich	47/71 (66,2 %)	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,20 % [55,20 %; 77,20 %] p<0,0001
	Weiblich	36/53 (67,9 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	67,90 % [55,40 %; 80,50 %] p<0,0001
Stringentes vollständiges Ansprechen (= sCR); Subgruppe: ISS-Stadium						
Naive Analyse ^b	I	55/74 (74,3 %)	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	74,30 % [64,40 %; 84,30 %] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel	Patientenindividuelle Therapie	Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie		
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	II	22/35 (62,9 %)	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	62,90 % [46,80 %; 78,90 %] p<0,0001
	III	6/15 (40,0 %)	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00 % [15,20 %; 64,80 %] p=0,0016
	Stringentes vollständiges Ansprechen (= sCR); Subgruppe: ECOG-Performance-Status					
Naive Analyse ^b	0	41/64 (64,1 %)	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	64,10 % [52,30 %; 75,80 %] p<0,0001
	1	42/60 (70,0 %)	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	70,00 % [58,40 %; 81,60 %] p<0,0001
<p>a: 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</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>						

Zeit bis zum ersten Ansprechen

Tabelle 8 (Anhang 4-G): Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Erstmaligen Ansprechen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Zeit bis zum Erstmaligen Ansprechen; Subgruppe: Alter						
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	67/67 (100,0 %)	2,53 [2,43; 2,99]	24/24 (100,0 %)	1,99 [0,95; 3,71]	0,91 [0,56; 1,47] p=0,6961
	65 - 75 Jahre	28/28 (100,0 %)	2,45 [2,33; 2,53]	25/25 (100,0 %)	1,41 [0,95; 2,60]	0,85 [0,48; 1,50] p=0,5709
	> 75 Jahre	8/8 (100,0 %)	2,51 [2,27; 4,24]	5/5 (100,0 %)	1,08 [0,95; NA]	0,26 [0,07; 0,92] p=0,0371
Zeit bis zum Erstmaligen Ansprechen; Subgruppe: Geschlecht						
Naive Analyse ^b	Männlich	59/59 (100,0 %)	2,53 [2,37; 2,69]	29/29 (100,0 %)	1,48 [0,95; 2,79]	0,82 [0,52; 1,30] p=0,3945
	Weiblich	44/44 (100,0 %)	2,50 [2,37; 2,99]	25/25 (100,0 %)	1,87 [1,08; 2,76]	0,60 [0,36; 1,00] p=0,0482

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Zeit bis zum Erstmaligen Ansprechen; Subgruppe: ISS-Stadium						
Naive Analyse ^b	I	63/63 (100,0 %)	2,50 [2,37; 2,56]	21/21 (100,0 %)	0,99 [0,95; 2,76]	0,66 [0,40; 1,09] p=0,1069
	II	30/30 (100,0 %)	2,48 [2,37; 2,79]	10/10 (100,0 %)	2,00 [0,95; 3,81]	0,92 [0,44; 1,94] p=0,8263
	III	10/10 (100,0 %)	3,01 [2,23; 3,45]	16/16 (100,0 %)	2,09 [0,95; 3,91]	0,70 [0,31; 1,61] p=0,4036
Zeit bis zum Erstmaligen Ansprechen; Subgruppe: ECOG-Performance-Status						
Naive Analyse ^b	0	54/54 (100,0 %)	2,46 [2,37; 2,56]	14/14 (100,0 %)	1,97 [0,95; 2,79]	0,81 [0,44; 1,50] p=0,5069
	1	49/49 (100,0 %)	2,53 [2,46; 2,99]	40/40 (100,0 %)	1,64 [0,99; 2,60]	0,67 [0,43; 1,03] p=0,0671
<p>a: ITT-Population</p> <p>b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>						

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Dauer des Ansprechens

Tabelle 9 (Anhang 4-G): Subgruppenergebnisse für Dauer des Ansprechens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Alter						
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	33/67 (49,3 %)	28,32 [15,64; NA]	12/24 (50,0 %)	11,07 [3,52; NA]	0,41 [0,20; 0,81] p=0,0112
	65 - 75 Jahre	12/28 (42,9 %)	NA [17,08; NA]	16/25 (64,0 %)	7,66 [4,67; 13,08]	0,24 [0,10; 0,58] p=0,0014
	> 75 Jahre	2/8 (25,0 %)	NA [0,59; NA]	2/5 (40,0 %)	NA [2,53; NA]	0,32 [0,03; 3,50] p=0,3483
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: Geschlecht						
Naive Analyse ^b	Männlich	28/59 (47,5 %)	28,32 [17,08; NA]	12/29 (41,4 %)	17,81 [7,39; NA]	0,54 [0,26; 1,12] p=0,0961
	Weiblich	19/44 (43,2 %)	NA [14,36; NA]	18/25 (72,0 %)	4,40 [3,32; 11,07]	0,22 [0,11; 0,44] p<0,0001

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik						
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: ISS-Stadium						
Naive Analyse ^b	I	23/63 (36,5 %)	NA [25,73; NA]	10/21 (47,6 %)	8,12 [4,47; NA]	0,33 [0,15; 0,74] p=0,0072
	II	16/30 (53,3 %)	24,28 [14,36; NA]	8/10 (80,0 %)	3,71 [1,22; 5,78]	0,14 [0,05; 0,39] p=0,0002
	III	8/10 (80,0 %)	7,54 [2,99; 13,77]	8/16 (50,0 %)	11,07 [3,52; NA]	1,30 [0,48; 3,49] p=0,6013
Dauer des Ansprechens; Subgruppe: ECOG-Performance-Status						
Naive Analyse ^b	0	25/54 (46,3 %)	NA [14,52; NA]	7/14 (50,0 %)	13,08 [4,47; NA]	0,45 [0,19; 1,07] p=0,0712
	1	22/49 (44,9 %)	28,32 [17,35; NA]	23/40 (57,5 %)	9,00 [4,40; 17,81]	0,29 [0,15; 0,56] p=0,0002
<p>a: ITT-Population</p> <p>b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)</p>						

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

EQ-5D VASTabelle 10 (Anhang 4-G): Ergebnisse für EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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 \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	25/55 (45,5 %)	6,04 [2,56; NA]	21/67 (31,3 %)	11,99 [4,63; NA]	1,82 [0,87; 3,83] p=0,1110	1,45 [0,92; 2,29] p=0,1114	14,10 % [-3,10 %; 31,30 %] p=0,1083	1,27 [0,70; 2,29] p=0,4283
	65 - 75 Jahre	6/26 (23,1 %)	NA [12,68; NA]	28/83 (33,7 %)	12,26 [5,88; NA]	0,59 [0,21; 1,63] p=0,3082	0,68 [0,32; 1,47] p=0,3299	-10,70 % [-29,80 %; 8,50 %] p=0,2747	0,41 [0,16; 1,04] p=0,0620
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [0,89; NA]	10/24 (41,7 %)	5,98 [1,94; NA]	0,40 [0,07; 2,35] p=0,3085	0,53 [0,14; 1,98] p=0,3472	-19,40 % [-53,00 %; 14,10 %] p=0,2562	0,40 [0,09; 1,84] p=0,2380
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	20/56 (35,7 %)	NA [2,89; NA]	31/98 (31,6 %)	15,38 [7,20; NA]	1,20 [0,60; 2,40] p=0,6058	1,13 [0,71; 1,78] p=0,6021	4,10 % [-11,50 %; 19,60 %] p=0,6073	0,88 [0,49; 1,57] p=0,6669

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	13/34 (38,2 %)	NA [1,91; NA]	28/76 (36,8 %)	11,96 [4,43; NA]	1,06 [0,46; 2,44] p=0,8894	1,04 [0,62; 1,74] p=0,8885	1,40 % [-18,20 %; 21,00 %] p=0,8892	0,85 [0,44; 1,66] p=0,6417
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	18/52 (34,6 %)	NA [6,28; NA]	22/52 (42,3 %)	11,70 [4,63; NA]	0,72 [0,33; 1,60] p=0,4224	0,82 [0,50; 1,34] p=0,4223	-7,70 % [-26,30 %; 10,90 %] p=0,4186	0,63 [0,33; 1,19] p=0,1527
	II	8/26 (30,8 %)	NA [1,94; NA]	11/44 (25,0 %)	NA [2,86; NA]	1,33 [0,45; 3,91] p=0,6026	1,23 [0,57; 2,66] p=0,5976	5,80 % [-16,10 %; 27,60 %] p=0,6052	0,90 [0,36; 2,26] p=0,8230
	III	7/12 (58,3 %)	2,56 [0,26; 4,14]	21/56 (37,5 %)	11,93 [3,71; NA]	2,33 [0,66; 8,30] p=0,1865	1,56 [0,87; 2,79] p=0,1392	20,80 % [-9,80 %; 51,50 %] p=0,1826	2,75 [1,14; 6,64] p=0,0250
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	14/47 (29,8 %)	NA [18,20; NA]	11/44 (25,0 %)	18,73 [11,96; NA]	1,27 [0,50; 3,21] p=0,6111	1,19 [0,61; 2,34] p=0,6105	4,80 % [-13,50 %; 23,10 %] p=0,6080	1,00 [0,45; 2,24] p=0,9927

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	19/43 (44,2 %)	6,04 [1,91; NA]	48/130 (36,9 %)	7,39 [3,98; 15,38]	1,35 [0,67; 2,72] p=0,3981	1,20 [0,80; 1,79] p=0,3838	7,30 % [-9,70 %; 24,30 %] p=0,4025	1,07 [0,62; 1,85] p=0,8115
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 11 (Anhang 4-G): Ergebnisse für EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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 \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	19/55 (34,5 %)	NA [4,24; NA]	25/67 (37,3 %)	10,45 [5,16; NA]	0,89 [0,42; 1,87] p=0,7524	0,93 [0,57; 1,49] p=0,7521	-2,80 % [-19,90 %; 14,30 %] p=0,7509	0,74 [0,40; 1,36] p=0,3370
	65 - 75 Jahre	15/26 (57,7 %)	0,95 [0,23; 13,40]	25/83 (30,1 %)	15,05 [4,86; NA]	3,16 [1,27; 7,85] p=0,0113	1,92 [1,20; 3,05] p=0,0061	27,60 % [6,20 %; 49,00 %] p=0,0116	2,70 [1,42; 5,14] p=0,0025
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,23; NA]	13/24 (54,2 %)	5,03 [2,17; 8,51]	0,42 [0,09; 2,10] p=0,2936	0,61 [0,23; 1,66] p=0,3387	-20,80 % [-57,50 %; 15,90 %] p=0,2657	0,36 [0,09; 1,37] p=0,1342
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	22/56 (39,3 %)	14,19 [1,91; NA]	36/98 (36,7 %)	7,66 [3,75; NA]	1,11 [0,57; 2,19] p=0,7541	1,07 [0,70; 1,62] p=0,7521	2,60 % [-13,40 %; 18,50 %] p=0,7541	1,00 [0,59; 1,71] p=0,9953
	Weiblich	15/34 (44,1 %)	22,41 [0,30; NA]	27/76 (35,5 %)	12,48 [8,51; NA]	1,43 [0,63; 3,27] p=0,3936	1,24 [0,77; 2,02] p=0,3810	8,60 % [-11,30 %; 28,40 %] p=0,3964	1,14 [0,59; 2,19] p=0,6966

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	21/52 (40,4 %)	22,41 [1,91; NA]	15/52 (28,8 %)	NA [6,04; NA]	1,67 [0,74; 3,78] p=0,2184	1,40 [0,82; 2,40] p=0,2217	11,50 % [-6,60 %; 29,70 %] p=0,2128	1,38 [0,70; 2,70] p=0,3493
	II	11/26 (42,3 %)	14,19 [0,23; NA]	18/44 (40,9 %)	4,67 [2,33; 12,48]	1,06 [0,40; 2,83] p=0,9093	1,03 [0,58; 1,83] p=0,9084	1,40 % [-22,50 %; 25,30 %] p=0,9087	0,77 [0,35; 1,70] p=0,5199
	III	5/12 (41,7 %)	10,81 [0,23; NA]	20/56 (35,7 %)	15,90 [5,98; NA]	1,29 [0,36; 4,58] p=0,7001	1,17 [0,55; 2,48] p=0,6894	6,00 % [-24,60 %; 36,50 %] p=0,7029	1,39 [0,52; 3,70] p=0,5156
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	20/47 (42,6 %)	22,41 [1,84; NA]	20/44 (45,5 %)	7,66 [3,25; NA]	0,89 [0,39; 2,04] p=0,7817	0,94 [0,59; 1,49] p=0,7804	-2,90 % [-23,30 %; 17,50 %] p=0,7805	0,83 [0,44; 1,56] p=0,5569
	1	17/43 (39,5 %)	14,19 [0,30; NA]	43/130 (33,1 %)	11,34 [6,04; NA]	1,32 [0,65; 2,70] p=0,4419	1,20 [0,77; 1,86] p=0,4303	6,50 % [-10,20 %; 23,20 %] p=0,4486	1,23 [0,69; 2,17] p=0,4793

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 12 (Anhang 4-G): Ergebnisse für EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	21/55 (38,2 %)	20,60 [5,13; NA]	12/67 (17,9 %)	NA [13,34; NA]	2,83 [1,24; 6,48] p=0,0125	2,13 [1,16; 3,94] p=0,0155	20,30 % [4,50 %; 36,10 %] p=0,0118	1,61 [0,78; 3,32] p=0,1961

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	4/26 (15,4 %)	NA [19,15; NA]	19/83 (22,9 %)	NA [12,85; NA]	0,61 [0,19; 2,00] p=0,4151	0,67 [0,25; 1,80] p=0,4287	-7,50 % [-24,10 %; 9,00 %] p=0,3741	0,34 [0,11; 1,10] p=0,0710
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [4,37; NA]	6/24 (25,0 %)	NA [3,91; NA]	0,38 [0,04; 3,65] p=0,3920	0,44 [0,06; 3,20] p=0,4206	-13,90 % [-40,80 %; 13,00 %] p=0,3109	0,28 [0,03; 2,39] p=0,2451
EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	15/56 (26,8 %)	NA [19,15; NA]	21/98 (21,4 %)	NA [12,98; NA]	1,34 [0,63; 2,88] p=0,4513	1,25 [0,70; 2,22] p=0,4473	5,40 % [-8,80 %; 19,50 %] p=0,4584	0,80 [0,40; 1,62] p=0,5363
	Weiblich	11/34 (32,4 %)	NA [7,20; NA]	16/76 (21,1 %)	NA [13,57; NA]	1,79 [0,72; 4,44] p=0,2052	1,54 [0,80; 2,95] p=0,1968	11,30 % [-6,90 %; 29,50 %] p=0,2237	1,10 [0,51; 2,37] p=0,8154
EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	13/52 (25,0 %)	NA [23,56; NA]	13/52 (25,0 %)	NA [13,60; 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	0,65 [0,29; 1,45] p=0,2962

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	8/26 (30,8 %)	NA [7,26; NA]	8/44 (18,2 %)	NA [4,67; NA]	2,00 [0,65; 6,20] p=0,2289	1,69 [0,72; 3,97] p=0,2260	12,60 % [-8,50 %; 33,70 %] p=0,2420	1,07 [0,40; 2,89] p=0,8919
	III	5/12 (41,7 %)	4,21 [2,56; NA]	14/56 (25,0 %)	13,57 [12,85; NA]	2,14 [0,59; 7,84] p=0,2464	1,67 [0,74; 3,74] p=0,2157	16,70 % [-13,40 %; 46,80 %] p=0,2780	3,32 [1,10; 9,97] p=0,0329
EQ-5D VAS - Bestätigte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	9/47 (19,1 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	1,85 [0,57; 6,02] p=0,3063	1,69 [0,61; 4,64] p=0,3126	7,80 % [-6,90 %; 22,40 %] p=0,2974	1,23 [0,40; 3,77] p=0,7185
	1	17/43 (39,5 %)	7,95 [4,21; NA]	32/130 (24,6 %)	NA [12,85; NA]	2,00 [0,96; 4,16] p=0,0605	1,61 [1,00; 2,59] p=0,0513	14,90 % [-1,50 %; 31,30 %] p=0,0743	1,21 [0,66; 2,21] p=0,5464
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 13 (Anhang 4-G): Ergebnisse für EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	16/67 (23,9 %)	23,43 [11,34; NA]	0,39 [0,14; 1,08] p=0,0648	0,46 [0,19; 1,09] p=0,0768	-13,00 % [-26,10 %; 0,10 %] p=0,0526	0,26 [0,10; 0,70] p=0,0077
	65 - 75 Jahre	5/26 (19,2 %)	NA [NA; NA]	17/83 (20,5 %)	NA [11,07; NA]	0,92 [0,30; 2,81] p=0,8902	0,94 [0,38; 2,30] p=0,8902	-1,30 % [-18,70 %; 16,20 %] p=0,8883	0,77 [0,28; 2,10] p=0,6054
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,92; NA]	8/24 (33,3 %)	7,26 [4,63; NA]	1,00 [0,20; 5,08] p=1,0000	1,00 [0,34; 2,96] p=1,0000	0,00 % [-36,10 %; 36,10 %] p=1,0000	0,80 [0,19; 3,31] p=0,7604
EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	8/56 (14,3 %)	NA [NA; NA]	25/98 (25,5 %)	23,43 [11,07; NA]	0,49 [0,20; 1,17] p=0,1036	0,56 [0,27; 1,16] p=0,1171	-11,20 % [-23,80 %; 1,40 %] p=0,0805	0,34 [0,14; 0,78] p=0,0114

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	6/34 (17,6 %)	NA [NA; NA]	16/76 (21,1 %)	NA [11,34; NA]	0,80 [0,28; 2,27] p=0,6812	0,84 [0,36; 1,96] p=0,6829	-3,40 % [-19,20 %; 12,30 %] p=0,6718	0,61 [0,23; 1,58] p=0,3087
EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	6/52 (11,5 %)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1 %)	23,43 [11,70; NA]	0,43 [0,15; 1,26] p=0,1217	0,50 [0,20; 1,23] p=0,1318	-11,50 % [-25,90 %; 2,80 %] p=0,1156	0,30 [0,11; 0,84] p=0,0220
	II	7/26 (26,9 %)	NA [2,53; NA]	14/44 (31,8 %)	6,64 [4,60; NA]	0,79 [0,27; 2,31] p=0,6681	0,85 [0,39; 1,82] p=0,6694	-4,90 % [-26,80 %; 17,00 %] p=0,6615	0,51 [0,20; 1,30] p=0,1577
	III	1/12 (8,3 %)	NA [0,85; NA]	10/56 (17,9 %)	NA [17,05; NA]	0,42 [0,05; 3,62] p=0,4196	0,47 [0,07; 3,31] p=0,4457	-9,50 % [-28,10 %; 9,10 %] p=0,3150	0,51 [0,07; 4,03] p=0,5234
EQ-5D VAS - Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	5/47 (10,6 %)	NA [NA; NA]	12/44 (27,3 %)	23,43 [8,31; NA]	0,32 [0,10; 0,99] p=0,0430	0,39 [0,15; 1,02] p=0,0543	-16,60 % [-32,50 %; -0,80 %] p=0,0395	0,27 [0,09; 0,80] p=0,0180

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	9/43 (20,9 %)	NA [NA; NA]	29/130 (22,3 %)	NA [11,70; NA]	0,92 [0,40; 2,14] p=0,8504	0,94 [0,48; 1,82] p=0,8507	-1,40 % [-15,50 %; 12,70 %] p=0,8482	0,70 [0,32; 1,50] p=0,3542
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 14 (Anhang 4-G): Ergebnisse für EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	12/55 (21,8 %)	NA [20,76; NA]	7/67 (10,4 %)	19,88 [18,63; NA]	2,39 [0,87; 6,58] p=0,0861	2,09 [0,88; 4,94] p=0,0938	11,40 % [-1,80 %; 24,50 %] p=0,0900	1,07 [0,39; 2,91] p=0,8977
	65 - 75 Jahre	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	10/83 (12,0 %)	NA [NA; NA]	0,61 [0,12; 2,97] p=0,5377	0,64 [0,15; 2,73] p=0,5450	-4,40 % [-16,80 %; 8,10 %] p=0,4914	0,52 [0,11; 2,41] p=0,4063
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [11,89; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50 % [-25,70 %; 0,70 %] p=0,0641	NA [NA; NA] p=0,9973
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	8/56 (14,3 %)	NA [NA; NA]	11/98 (11,2 %)	NA [17,31; NA]	1,32 [0,50; 3,50] p=0,5797	1,27 [0,54; 2,98] p=0,5779	3,10 % [-8,00 %; 14,20 %] p=0,5886	0,56 [0,19; 1,61] p=0,2772
	Weiblich	6/34 (17,6 %)	NA [NA; NA]	9/76 (11,8 %)	NA [19,88; NA]	1,59 [0,52; 4,91] p=0,4144	1,49 [0,58; 3,85] p=0,4108	5,80 % [-8,90 %; 20,50 %] p=0,4399	0,97 [0,33; 2,84] p=0,9586

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	8/52 (15,4 %)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5 %)	18,63 [17,31; 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	0,58 [0,19; 1,78] p=0,3410
	II	4/26 (15,4 %)	NA [23,66; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,34; 5,84] p=0,6297	1,35 [0,40; 4,60] p=0,6271	4,00 % [-12,70 %; 20,80 %] p=0,6378	0,82 [0,20; 3,47] p=0,7894
	III	2/12 (16,7 %)	15,18 [2,50; NA]	7/56 (12,5 %)	19,88 [NA; NA]	1,40 [0,25; 7,76] p=0,7012	1,33 [0,32; 5,64] p=0,6959	4,20 % [-18,60 %; 27,00 %] p=0,7202	1,70 [0,34; 8,42] p=0,5184
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	1,43 [0,23; 9,00] p=0,7022	1,40 [0,25; 8,01] p=0,7024	1,80 % [-7,50 %; 11,10 %] p=0,6989	0,81 [0,11; 5,73] p=0,8293
	1	11/43 (25,6 %)	NA [15,18; NA]	18/130 (13,8 %)	19,88 [17,31; NA]	2,14 [0,92; 4,99] p=0,0750	1,85 [0,95; 3,60] p=0,0709	11,70 % [-2,60 %; 26,10 %] p=0,1084	1,03 [0,45; 2,37] p=0,9378

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 15 (Anhang 4-G): Ergebnisse für EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	11/67 (16,4 %)	NA [18,53; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,40 % [-25,30 %; -7,50 %] p=0,0003	NA [NA; NA] p=0,9915

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	0/26 (0,0 %)	NA [NA; NA]	13/83 (15,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-15,70 % [-23,50 %; -7,80 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9919
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [0,16; NA]	6/24 (25,0 %)	NA [5,98; NA]	0,38 [0,04; 3,65] p=0,3920	0,44 [0,06; 3,20] p=0,4206	-13,90 % [-40,80 %; 13,00 %] p=0,3109	0,37 [0,04; 3,10] p=0,3577
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	18/98 (18,4 %)	NA [18,53; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,40 % [-26,00 %; -10,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9894
	Weiblich	1/34 (2,9 %)	NA [NA; NA]	12/76 (15,8 %)	NA [NA; NA]	0,16 [0,02; 1,30] p=0,0548	0,19 [0,03; 1,38] p=0,0995	-12,80 % [-22,80 %; -2,90 %] p=0,0116	0,13 [0,02; 1,01] p=0,0508
EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6 %)	NA [18,53; NA]	0,18 [0,02; 1,64] p=0,0941	0,20 [0,02; 1,65] p=0,1353	-7,70 % [-16,50 %; 1,10 %] p=0,0881	0,10 [0,01; 0,95] p=0,0448

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	0/26 (0,0 %)	NA [NA; NA]	12/44 (27,3 %)	9,69 [4,60; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-27,30 % [-40,40 %; -14,10 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9944
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-14,30 % [-23,50 %; -5,10 %] p=0,0022	NA [NA; NA] p=0,9952
	EQ-5D VAS - Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status								
Naive Analyse ^b	0	0/47 (0,0 %)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7 %)	18,53 [13,27; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,70 % [-35,10 %; -10,30 %] p=0,0003	NA [NA; NA] p=0,9949
	1	1/43 (2,3 %)	NA [NA; NA]	20/130 (15,4 %)	NA [NA; NA]	0,13 [0,02; 1,01] p=0,0234	0,15 [0,02; 1,09] p=0,0612	-13,10 % [-20,70 %; -5,40 %] p=0,0008	0,11 [0,01; 0,83] p=0,0321
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

EORTC QLQ-C30 - SymptomskalenTabelle 16 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	30/55 (54,5 %)	1,84 [0,30; 5,19]	35/67 (52,2 %)	2,30 [0,95; 10,45]	1,10 [0,54; 2,24] p=0,8002	1,04 [0,75; 1,46] p=0,7990	2,30 % [-15,50 %; 20,10 %] p=0,7993	0,97 [0,60; 1,59] p=0,9205
	65 - 75 Jahre	17/26 (65,4 %)	0,26 [0,23; 0,99]	45/83 (54,2 %)	4,17 [1,18; 6,87]	1,59 [0,64; 3,99] p=0,3179	1,21 [0,86; 1,70] p=0,2838	11,20 % [-10,00 %; 32,40 %] p=0,3018	1,76 [1,00; 3,10] p=0,0485
	> 75 Jahre	6/9 (66,7 %)	0,26 [0,23; 0,95]	17/24 (70,8 %)	0,89 [0,26; 1,87]	0,82 [0,16; 4,25] p=0,8193	0,94 [0,56; 1,60] p=0,8221	-4,20 % [-39,90 %; 31,60 %] p=0,8194	1,67 [0,64; 4,35] p=0,2903
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	33/56 (58,9 %)	0,92 [0,26; 2,60]	53/98 (54,1 %)	3,32 [1,15; 7,16]	1,22 [0,63; 2,37] p=0,5614	1,09 [0,82; 1,45] p=0,5547	4,80 % [-11,40 %; 21,10 %] p=0,5583	1,22 [0,79; 1,89] p=0,3799

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	20/34 (58,8 %)	0,92 [0,26; 3,25]	44/76 (57,9 %)	1,18 [0,95; 6,87]	1,04 [0,46; 2,36] p=0,9276	1,02 [0,72; 1,43] p=0,9270	0,90 % [-19,00 %; 20,90 %] p=0,9272	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7437
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	33/52 (63,5 %)	0,92 [0,26; 1,87]	27/52 (51,9 %)	7,16 [1,81; 11,99]	1,61 [0,73; 3,52] p=0,2360	1,22 [0,88; 1,71] p=0,2377	11,50 % [-7,30 %; 30,40 %] p=0,2305	1,65 [0,99; 2,75] p=0,0550
	II	15/26 (57,7 %)	0,94 [0,26; NA]	21/44 (47,7 %)	1,18 [0,92; 7,62]	1,49 [0,56; 3,97] p=0,4236	1,21 [0,77; 1,90] p=0,4106	10,00 % [-14,10 %; 34,00 %] p=0,4167	1,21 [0,62; 2,37] p=0,5706
	III	5/12 (41,7 %)	3,25 [0,23; NA]	34/56 (60,7 %)	1,87 [0,76; 6,87]	0,46 [0,13; 1,64] p=0,2294	0,69 [0,34; 1,39] p=0,2931	-19,00 % [-49,70 %; 11,60 %] p=0,2238	0,68 [0,26; 1,76] p=0,4260
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	34/47 (72,3 %)	0,92 [0,26; 0,95]	24/44 (54,5 %)	2,30 [0,95; 10,61]	2,18 [0,91; 5,21] p=0,0793	1,33 [0,96; 1,83] p=0,0862	17,80 % [-1,70 %; 37,30 %] p=0,0736	1,50 [0,89; 2,53] p=0,1327

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	19/43 (44,2 %)	0,99 [0,26; NA]	73/130 (56,2 %)	3,32 [1,08; 6,44]	0,62 [0,31; 1,24] p=0,1740	0,79 [0,54; 1,14] p=0,2026	-12,00 % [-29,10 %; 5,20 %] p=0,1706	0,82 [0,49; 1,37] p=0,4561
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 17 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Fatigue - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	35/55 (63,6 %)	2,60 [0,26; 3,55]	35/67 (52,2 %)	2,92 [1,12; 7,20]	1,60 [0,77; 3,32] p=0,2071	1,22 [0,90; 1,65] p=0,2030	11,40 % [-6,10 %; 28,90 %] p=0,2006	1,18 [0,73; 1,90] p=0,4970
	65 - 75 Jahre	15/26 (57,7 %)	9,72 [0,99; 19,15]	46/83 (55,4 %)	2,53 [1,22; 3,94]	1,10 [0,45; 2,67] p=0,8395	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8366	2,30 % [-19,50 %; 24,10 %] p=0,8382	0,62 [0,34; 1,16] p=0,1335
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [2,60; NA]	12/24 (50,0 %)	5,85 [0,95; NA]	0,50 [0,10; 2,48] p=0,3991	0,67 [0,24; 1,82] p=0,4299	-16,70 % [-53,40 %; 20,10 %] p=0,3737	0,41 [0,11; 1,50] p=0,1795
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	32/56 (57,1 %)	3,35 [1,31; 6,83]	51/98 (52,0 %)	2,76 [1,12; 5,03]	1,23 [0,63; 2,38] p=0,5425	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5356	5,10 % [-11,20 %; 21,40 %] p=0,5397	0,91 [0,57; 1,44] p=0,6877
	Weiblich	21/34 (61,8 %)	3,55 [0,99; 13,40]	42/76 (55,3 %)	2,92 [1,87; 5,13]	1,31 [0,57; 2,99] p=0,5260	1,12 [0,80; 1,56] p=0,5126	6,50 % [-13,30 %; 26,30 %] p=0,5197	0,83 [0,48; 1,42] p=0,4903

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	30/52 (57,7 %)	6,04 [2,60; 19,88]	31/52 (59,6 %)	2,86 [1,02; 7,20]	0,92 [0,42; 2,02] p=0,8429	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8422	-1,90 % [-20,80 %; 17,00 %] p=0,8421	0,69 [0,41; 1,15] p=0,1545
	II	15/26 (57,7 %)	2,66 [0,26; 19,15]	19/44 (43,2 %)	3,94 [1,22; 7,62]	1,79 [0,67; 4,78] p=0,2439	1,34 [0,83; 2,14] p=0,2294	14,50 % [-9,50 %; 38,50 %] p=0,2355	1,02 [0,51; 2,04] p=0,9551
	III	8/12 (66,7 %)	0,92 [0,23; 2,56]	32/56 (57,1 %)	1,87 [0,95; 6,24]	1,50 [0,40; 5,57] p=0,5459	1,17 [0,74; 1,85] p=0,5112	9,50 % [-20,10 %; 39,20 %] p=0,5290	2,23 [1,01; 4,93] p=0,0461
Fatigue - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	28/47 (59,6 %)	3,25 [0,99; 12,95]	20/44 (45,5 %)	6,47 [1,87; NA]	1,77 [0,77; 4,06] p=0,1800	1,31 [0,88; 1,96] p=0,1853	14,10 % [-6,20 %; 34,40 %] p=0,1734	1,28 [0,72; 2,29] p=0,4003
	1	25/43 (58,1 %)	4,21 [1,31; 9,76]	73/130 (56,2 %)	2,79 [1,71; 4,04]	1,08 [0,54; 2,18] p=0,8203	1,03 [0,77; 1,39] p=0,8178	2,00 % [-15,00 %; 19,00 %] p=0,8193	0,72 [0,45; 1,17] p=0,1892

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 18 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Fatigue - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. Locomotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Fatigue - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	21/55 (38,2 %)	NA [1,87; NA]	23/67 (34,3 %)	11,34 [6,41; NA]	1,18 [0,56; 2,48] p=0,6605	1,11 [0,69; 1,78] p=0,6586	3,90 % [-13,30 %; 21,00 %] p=0,6596	1,02 [0,56; 1,85] p=0,9431

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	12/26 (46,2 %)	3,32 [0,99; NA]	25/83 (30,1 %)	13,90 [6,24; NA]	1,99 [0,81; 4,90] p=0,1337	1,53 [0,90; 2,60] p=0,1138	16,00 % [-5,50 %; 37,60 %] p=0,1449	1,67 [0,84; 3,34] p=0,1453
	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	1,87 [0,89; NA]	13/24 (54,2 %)	4,86 [0,99; 10,15]	1,06 [0,23; 4,94] p=0,9440	1,03 [0,51; 2,05] p=0,9427	1,40 % [-36,70 %; 39,50 %] p=0,9430	1,30 [0,46; 3,65] p=0,6246
Fatigue - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	25/56 (44,6 %)	3,29 [1,02; NA]	36/98 (36,7 %)	8,31 [5,62; 13,90]	1,39 [0,71; 2,71] p=0,3360	1,22 [0,82; 1,80] p=0,3279	7,90 % [-8,20 %; 24,10 %] p=0,3370	1,25 [0,74; 2,08] p=0,4048
	Weiblich	13/34 (38,2 %)	NA [1,87; NA]	25/76 (32,9 %)	11,34 [7,26; NA]	1,26 [0,55; 2,93] p=0,5879	1,16 [0,68; 1,98] p=0,5811	5,30 % [-14,10 %; 24,80 %] p=0,5905	1,09 [0,56; 2,14] p=0,7946
Fatigue - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	23/52 (44,2 %)	5,13 [0,99; NA]	10/52 (19,2 %)	NA [13,11; NA]	3,33 [1,38; 8,03] p=0,0064	2,30 [1,22; 4,34] p=0,0102	25,00 % [7,80 %; 42,20 %] p=0,0045	2,59 [1,23; 5,46] p=0,0120

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	12/26 (46,2 %)	3,29 [0,99; NA]	14/44 (31,8 %)	7,26 [4,86; NA]	1,84 [0,68; 4,99] p=0,2337	1,45 [0,80; 2,64] p=0,2240	14,30 % [-9,30 %; 37,90 %] p=0,2337	1,23 [0,56; 2,67] p=0,6108
	III	3/12 (25,0 %)	NA [0,85; NA]	25/56 (44,6 %)	8,28 [2,23; 11,07]	0,41 [0,10; 1,69] p=0,2130	0,56 [0,20; 1,56] p=0,2664	-19,60 % [-47,40 %; 8,10 %] p=0,1652	0,57 [0,17; 1,88] p=0,3531
Fatigue - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	22/47 (46,8 %)	4,21 [1,87; NA]	20/44 (45,5 %)	5,62 [2,04; NA]	1,06 [0,46; 2,41] p=0,8975	1,03 [0,66; 1,61] p=0,8970	1,40 % [-19,10 %; 21,80 %] p=0,8970	0,90 [0,49; 1,66] p=0,7417
	1	16/43 (37,2 %)	NA [0,99; NA]	41/130 (31,5 %)	11,34 [9,23; NA]	1,29 [0,63; 2,64] p=0,4941	1,18 [0,74; 1,88] p=0,4845	5,70 % [-10,80 %; 22,20 %] p=0,5008	1,25 [0,70; 2,24] p=0,4518
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 19 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	31/55 (56,4 %)	5,36 [3,29; 8,77]	21/67 (31,3 %)	11,14 [4,40; NA]	2,83 [1,35; 5,94] p=0,0056	1,80 [1,18; 2,75] p=0,0067	25,00 % [7,80 %; 42,20 %] p=0,0043	1,63 [0,93; 2,85] p=0,0885
	65 - 75 Jahre	12/26 (46,2 %)	13,40 [2,63; NA]	32/83 (38,6 %)	6,70 [4,01; NA]	1,37 [0,56; 3,32] p=0,4927	1,20 [0,73; 1,97] p=0,4772	7,60 % [-14,20 %; 29,40 %] p=0,4952	0,76 [0,38; 1,53] p=0,4442
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [3,29; NA]	8/24 (33,3 %)	10,28 [2,66; NA]	1,00 [0,20; 5,08] p=1,0000	1,00 [0,34; 2,96] p=1,0000	0,00 % [-36,10 %; 36,10 %] p=1,0000	0,54 [0,13; 2,19] p=0,3889
Fatigue - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	26/56 (46,4 %)	10,35 [3,35; 20,07]	35/98 (35,7 %)	8,08 [6,47; NA]	1,56 [0,80; 3,04] p=0,1924	1,30 [0,88; 1,91] p=0,1838	10,70 % [-5,40 %; 26,90 %] p=0,1933	1,03 [0,61; 1,74] p=0,9170

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	20/34 (58,8 %)	6,04 [3,29; 21,88]	26/76 (34,2 %)	11,14 [4,40; NA]	2,75 [1,20; 6,31] p=0,0161	1,72 [1,13; 2,62] p=0,0114	24,60 % [4,90 %; 44,30 %] p=0,0142	1,23 [0,68; 2,25] p=0,4950
Fatigue - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	24/52 (46,2 %)	11,56 [5,36; NA]	22/52 (42,3 %)	7,42 [3,55; NA]	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6943	1,09 [0,71; 1,68] p=0,6932	3,80 % [-15,20 %; 22,90 %] p=0,6927	0,75 [0,41; 1,37] p=0,3477
	II	15/26 (57,7 %)	8,08 [2,56; 16,16]	13/44 (29,5 %)	7,69 [3,81; NA]	3,25 [1,18; 8,95] p=0,0211	1,95 [1,11; 3,43] p=0,0197	28,10 % [4,90 %; 51,40 %] p=0,0178	1,27 [0,60; 2,70] p=0,5353
	III	7/12 (58,3 %)	1,91 [0,89; 3,29]	19/56 (33,9 %)	14,69 [3,58; NA]	2,73 [0,76; 9,75] p=0,1171	1,72 [0,94; 3,14] p=0,0776	24,40 % [-6,10 %; 54,90 %] p=0,1171	3,73 [1,51; 9,18] p=0,0042
Fatigue - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	21/47 (44,7 %)	8,67 [3,32; NA]	11/44 (25,0 %)	NA [7,85; NA]	2,42 [0,99; 5,91] p=0,0507	1,79 [0,98; 3,27] p=0,0589	19,70 % [0,60 %; 38,80 %] p=0,0437	1,91 [0,91; 3,98] p=0,0858

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	25/43 (58,1 %)	6,11 [4,21; 13,40]	50/130 (38,5 %)	7,16 [3,98; 11,14]	2,22 [1,10; 4,48] p=0,0244	1,51 [1,08; 2,11] p=0,0153	19,70 % [2,70 %; 36,60 %] p=0,0229	1,01 [0,61; 1,67] p=0,9718
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 20 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	4/55 (7,3 %)	NA [NA; NA]	13/67 (19,4 %)	NA [18,53; NA]	0,33 [0,10; 1,06] p=0,0552	0,38 [0,13; 1,08] p=0,0702	-12,10 % [-23,80 %; -0,40 %] p=0,0421	0,20 [0,05; 0,71] p=0,0129
	65 - 75 Jahre	4/26 (15,4 %)	NA [NA; NA]	18/83 (21,7 %)	NA [12,62; NA]	0,66 [0,20; 2,15] p=0,4868	0,71 [0,26; 1,91] p=0,4966	-6,30 % [-22,80 %; 10,20 %] p=0,4530	0,29 [0,09; 0,96] p=0,0423
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,16; NA]	9/24 (37,5 %)	12,16 [0,23; NA]	0,83 [0,17; 4,18] p=0,8273	0,89 [0,31; 2,56] p=0,8274	-4,20 % [-40,50 %; 32,20 %] p=0,8224	0,52 [0,13; 2,05] p=0,3470
Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	22/98 (22,4 %)	NA [13,04; NA]	0,34 [0,12; 0,95] p=0,0344	0,40 [0,16; 0,99] p=0,0480	-13,50 % [-24,70 %; -2,40 %] p=0,0173	0,23 [0,09; 0,63] p=0,0042
	Weiblich	6/34 (17,6 %)	NA [22,34; NA]	18/76 (23,7 %)	NA [12,39; NA]	0,69 [0,25; 1,93] p=0,4807	0,74 [0,33; 1,71] p=0,4875	-6,00 % [-22,00 %; 9,90 %] p=0,4592	0,33 [0,12; 0,94] p=0,0383

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	8/52 (15,4 %)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5 %)	NA [18,53; NA]	1,39 [0,45; 4,34] p=0,5674	1,33 [0,50; 3,58] p=0,5675	3,80 % [-9,30 %; 16,90 %] p=0,5649	0,73 [0,23; 2,27] p=0,5834
	II	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7 %)	12,39 [7,56; NA]	0,44 [0,11; 1,79] p=0,2482	0,51 [0,15; 1,68] p=0,2665	-11,20 % [-28,60 %; 6,30 %] p=0,2086	0,16 [0,04; 0,65] p=0,0106
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	14/56 (25,0 %)	NA [9,86; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00 % [-36,30 %; -13,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9936
Fatigue - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	7/47 (14,9 %)	NA [NA; NA]	12/44 (27,3 %)	18,53 [14,19; NA]	0,47 [0,17; 1,32] p=0,1488	0,55 [0,24; 1,26] p=0,1564	-12,40 % [-29,00 %; 4,30 %] p=0,1447	0,25 [0,09; 0,71] p=0,0092
	1	4/43 (9,3 %)	NA [NA; NA]	28/130 (21,5 %)	NA [12,62; NA]	0,37 [0,12; 1,14] p=0,0741	0,43 [0,16; 1,16] p=0,0962	-12,20 % [-23,40 %; -1,00 %] p=0,0322	0,23 [0,07; 0,69] p=0,0094

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 21 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Fatigue - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. Locomotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Fatigue - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	15/55 (27,3 %)	NA [19,81; NA]	12/67 (17,9 %)	NA [18,10; NA]	1,72 [0,73; 4,07] p=0,2171	1,52 [0,78; 2,98] p=0,2187	9,40 % [-5,60 %; 24,30 %] p=0,2190	1,13 [0,51; 2,48] p=0,7659

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	7/26 (26,9 %)	NA [20,86; NA]	18/83 (21,7 %)	NA [13,70; NA]	1,33 [0,48; 3,66] p=0,5812	1,24 [0,58; 2,64] p=0,5738	5,20 % [-14,00 %; 24,50 %] p=0,5933	0,59 [0,20; 1,71] p=0,3316
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	24,57 [7,10; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [6,50; NA]	3,50 [0,56; 22,03] p=0,1736	2,67 [0,65; 10,87] p=0,1712	20,80 % [-12,70 %; 54,40 %] p=0,2232	0,83 [0,12; 5,96] p=0,8523
Fatigue - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	13/56 (23,2 %)	NA [25,40; NA]	19/98 (19,4 %)	18,10 [18,10; NA]	1,26 [0,57; 2,79] p=0,5747	1,20 [0,64; 2,24] p=0,5718	3,80 % [-9,70 %; 17,40 %] p=0,5799	0,77 [0,35; 1,69] p=0,5200
	Weiblich	12/34 (35,3 %)	24,57 [20,86; NA]	14/76 (18,4 %)	NA [13,77; NA]	2,42 [0,97; 6,01] p=0,0553	1,92 [0,99; 3,69] p=0,0522	16,90 % [-1,40 %; 35,10 %] p=0,0704	1,09 [0,47; 2,56] p=0,8398
Fatigue - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	12/52 (23,1 %)	NA [25,40; NA]	11/52 (21,2 %)	18,10 [18,10; NA]	1,12 [0,44; 2,83] p=0,8141	1,09 [0,53; 2,25] p=0,8133	1,90 % [-14,00 %; 17,90 %] p=0,8132	0,62 [0,25; 1,54] p=0,3045

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	9/26 (34,6 %)	26,45 [9,00; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [13,77; NA]	3,35 [1,03; 10,92] p=0,0402	2,54 [1,02; 6,32] p=0,0453	21,00 % [0,10 %; 41,90 %] p=0,0492	1,15 [0,36; 3,63] p=0,8125
	III	4/12 (33,3 %)	NA [0,16; NA]	13/56 (23,2 %)	NA [13,44; NA]	1,65 [0,43; 6,39] p=0,4659	1,44 [0,57; 3,64] p=0,4464	10,10 % [-18,80 %; 39,00 %] p=0,4921	1,94 [0,63; 5,97] p=0,2469
Fatigue - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	11/47 (23,4 %)	NA [20,89; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	3,06 [0,89; 10,45] p=0,0674	2,57 [0,89; 7,49] p=0,0827	14,30 % [-0,50 %; 29,10 %] p=0,0578	1,84 [0,56; 6,02] p=0,3116
	1	14/43 (32,6 %)	26,45 [9,00; NA]	29/130 (22,3 %)	18,10 [13,70; NA]	1,68 [0,79; 3,60] p=0,1788	1,46 [0,85; 2,50] p=0,1673	10,30 % [-5,50 %; 26,00 %] p=0,2015	0,88 [0,42; 1,83] p=0,7315
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 22 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	29/55 (52,7 %)	0,95 [0,26; NA]	29/67 (43,3 %)	6,04 [3,06; 15,38]	1,46 [0,71; 2,99] p=0,3007	1,22 [0,84; 1,77] p=0,2973	9,40 % [-8,30 %; 27,20 %] p=0,2969	1,37 [0,81; 2,31] p=0,2372
	65 - 75 Jahre	15/26 (57,7 %)	1,91 [0,26; 6,96]	30/83 (36,1 %)	9,92 [4,67; NA]	2,41 [0,98; 5,91] p=0,0526	1,60 [1,03; 2,47] p=0,0356	21,50 % [-0,10 %; 43,20 %] p=0,0508	2,12 [1,14; 3,97] p=0,0181
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	15,41 [0,23; NA]	10/24 (41,7 %)	9,23 [1,18; NA]	1,12 [0,24; 5,25] p=0,8874	1,07 [0,45; 2,55] p=0,8845	2,80 % [-35,20 %; 40,80 %] p=0,8860	1,07 [0,33; 3,55] p=0,9053
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	29/56 (51,8 %)	0,94 [0,26; 15,41]	39/98 (39,8 %)	8,31 [4,86; 15,38]	1,63 [0,84; 3,15] p=0,1508	1,30 [0,92; 1,85] p=0,1414	12,00 % [-4,30 %; 28,30 %] p=0,1490	1,59 [0,98; 2,60] p=0,0600

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	19/34 (55,9 %)	2,56 [0,26; NA]	30/76 (39,5 %)	9,23 [1,87; NA]	1,94 [0,86; 4,40] p=0,1112	1,42 [0,94; 2,13] p=0,0952	16,40 % [-3,60 %; 36,40 %] p=0,1075	1,57 [0,88; 2,82] p=0,1279
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	24/52 (46,2 %)	2,53 [0,26; NA]	19/52 (36,5 %)	12,52 [4,86; NA]	1,49 [0,68; 3,26] p=0,3218	1,26 [0,80; 2,01] p=0,3228	9,60 % [-9,20 %; 28,50 %] p=0,3171	1,45 [0,79; 2,66] p=0,2287
	II	17/26 (65,4 %)	0,26 [0,23; 2,60]	17/44 (38,6 %)	4,67 [1,18; NA]	3,00 [1,09; 8,24] p=0,0317	1,69 [1,06; 2,70] p=0,0268	26,70 % [3,50 %; 50,00 %] p=0,0242	2,14 [1,08; 4,22] p=0,0284
	III	7/12 (58,3 %)	3,25 [0,26; NA]	25/56 (44,6 %)	8,35 [3,25; 15,67]	1,74 [0,49; 6,14] p=0,3921	1,31 [0,75; 2,29] p=0,3493	13,70 % [-17,10 %; 44,50 %] p=0,3834	1,26 [0,51; 3,12] p=0,6087
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	25/47 (53,2 %)	1,87 [0,26; NA]	18/44 (40,9 %)	12,29 [1,41; NA]	1,64 [0,72; 3,77] p=0,2435	1,30 [0,83; 2,03] p=0,2475	12,30 % [-8,10 %; 32,60 %] p=0,2371	1,36 [0,74; 2,50] p=0,3168

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	23/43 (53,5 %)	0,95 [0,26; 15,41]	51/130 (39,2 %)	8,31 [4,86; 15,67]	1,78 [0,89; 3,57] p=0,1024	1,36 [0,96; 1,94] p=0,0838	14,30 % [-2,90 %; 31,40 %] p=0,1024	1,90 [1,15; 3,15] p=0,0125
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 23 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	14/55 (25,5 %)	NA [NA; NA]	16/67 (23,9 %)	NA [NA; NA]	1,09 [0,48; 2,49] p=0,8414	1,07 [0,57; 1,99] p=0,8407	1,60 % [-13,80 %; 17,00 %] p=0,8411	0,91 [0,44; 1,87] p=0,7994
	65 - 75 Jahre	4/26 (15,4 %)	NA [NA; NA]	15/83 (18,1 %)	NA [NA; NA]	0,82 [0,25; 2,75] p=0,7537	0,85 [0,31; 2,34] p=0,7550	-2,70 % [-18,80 %; 13,50 %] p=0,7443	0,80 [0,26; 2,43] p=0,6958
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [4,86; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,80 % [-37,10 %; -4,60 %] p=0,0120	NA [NA; NA] p=0,9952
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	10/56 (17,9 %)	NA [NA; NA]	17/98 (17,3 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,44; 2,45] p=0,9364	1,03 [0,51; 2,09] p=0,9361	0,50 % [-12,00 %; 13,00 %] p=0,9364	0,93 [0,42; 2,04] p=0,8554
	Weiblich	8/34 (23,5 %)	NA [NA; NA]	19/76 (25,0 %)	NA [13,60; NA]	0,92 [0,36; 2,38] p=0,8690	0,94 [0,46; 1,93] p=0,8690	-1,50 % [-18,70 %; 15,80 %] p=0,8674	0,89 [0,39; 2,03] p=0,7720

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	9/52 (17,3 %)	NA [NA; NA]	9/52 (17,3 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,36; 2,76] p=1,0000	1,00 [0,43; 2,32] p=1,0000	0,00 % [-14,50 %; 14,50 %] p=1,0000	0,85 [0,34; 2,14] p=0,7305
	II	5/26 (19,2 %)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2 %)	NA [NA; NA]	1,07 [0,31; 3,70] p=0,9138	1,06 [0,39; 2,89] p=0,9130	1,00 % [-17,90 %; 20,00 %] p=0,9136	0,86 [0,28; 2,64] p=0,7958
	III	4/12 (33,3 %)	NA [0,23; NA]	14/56 (25,0 %)	NA [NA; NA]	1,50 [0,39; 5,75] p=0,5556	1,33 [0,53; 3,35] p=0,5399	8,30 % [-20,60 %; 37,30 %] p=0,5731	2,04 [0,67; 6,21] p=0,2080
Übelkeit und Erbrechen - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	6/47 (12,8 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	2,00 [0,47; 8,54] p=0,3449	1,87 [0,50; 7,03] p=0,3530	5,90 % [-6,20 %; 18,10 %] p=0,3355	1,76 [0,44; 7,05] p=0,4228
	1	12/43 (27,9 %)	NA [3,29; NA]	33/130 (25,4 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,52; 2,47] p=0,7445	1,10 [0,63; 1,93] p=0,7418	2,50 % [-12,80 %; 17,90 %] p=0,7474	1,06 [0,55; 2,06] p=0,8609

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 24 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	13/55 (23,6 %)	NA [NA; NA]	12/67 (17,9 %)	NA [17,81; NA]	1,42 [0,59; 3,42] p=0,4375	1,32 [0,66; 2,65] p=0,4366	5,70 % [-8,80 %; 20,20 %] p=0,4391	1,09 [0,50; 2,41] p=0,8260

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	5/26 (19,2 %)	NA [9,92; NA]	17/83 (20,5 %)	NA [13,14; NA]	0,92 [0,30; 2,81] p=0,8902	0,94 [0,38; 2,30] p=0,8902	-1,30 % [-18,70 %; 16,20 %] p=0,8883	0,65 [0,24; 1,77] p=0,3949
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [13,83; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [8,08; NA]	2,00 [0,28; 14,53] p=0,4945	1,78 [0,35; 8,96] p=0,4855	9,70 % [-20,50 %; 39,90 %] p=0,5282	0,50 [0,05; 5,02] p=0,5583
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	15/56 (26,8 %)	NA [9,92; NA]	18/98 (18,4 %)	NA [13,14; NA]	1,63 [0,74; 3,55] p=0,2222	1,46 [0,80; 2,66] p=0,2189	8,40 % [-5,50 %; 22,30 %] p=0,2353	1,26 [0,63; 2,53] p=0,5098
	Weiblich	5/34 (14,7 %)	NA [NA; NA]	14/76 (18,4 %)	NA [NA; NA]	0,76 [0,25; 2,32] p=0,6354	0,80 [0,31; 2,04] p=0,6377	-3,70 % [-18,50 %; 11,00 %] p=0,6216	0,46 [0,15; 1,39] p=0,1683
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	10/52 (19,2 %)	NA [NA; NA]	9/52 (17,3 %)	NA [13,34; 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	0,74 [0,29; 1,88] p=0,5278

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	II	9/26 (34,6 %)	NA [3,25; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [11,53; NA]	2,80 [0,89; 8,77] p=0,0738	2,18 [0,92; 5,14] p=0,0766	18,70 % [-2,50 %; 39,90 %] p=0,0843	1,69 [0,63; 4,56] p=0,3009
	III	1/12 (8,3 %)	NA [2,56; NA]	12/56 (21,4 %)	17,81 [11,07; NA]	0,33 [0,04; 2,85] p=0,2987	0,39 [0,06; 2,71] p=0,3406	-13,10 % [-32,10 %; 5,90 %] p=0,1762	0,33 [0,04; 2,58] p=0,2910
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	9/47 (19,1 %)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7 %)	17,81 [13,14; NA]	0,81 [0,29; 2,22] p=0,6764	0,84 [0,38; 1,88] p=0,6751	-3,60 % [-20,30 %; 13,20 %] p=0,6750	0,58 [0,23; 1,44] p=0,2367
	1	11/43 (25,6 %)	NA [3,32; NA]	22/130 (16,9 %)	NA [NA; NA]	1,69 [0,74; 3,85] p=0,2116	1,51 [0,80; 2,86] p=0,2031	8,70 % [-5,90 %; 23,20 %] p=0,2434	1,32 [0,62; 2,79] p=0,4703
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 25 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	14/55 (25,5 %)	NA [15,44; NA]	11/67 (16,4 %)	NA [NA; NA]	1,74 [0,72; 4,22] p=0,2204	1,55 [0,77; 3,14] p=0,2225	9,00 % [-5,50 %; 23,60 %] p=0,2229	1,25 [0,56; 2,75] p=0,5870
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	8/83 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,22 [0,30; 4,99] p=0,7800	1,20 [0,34; 4,18] p=0,7781	1,90 % [-11,90 %; 15,70 %] p=0,7877	0,93 [0,24; 3,51] p=0,9118
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [8,67; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70 % [-31,60 %; -1,80 %] p=0,0285	NA [NA; NA] p=0,9971
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	9/56 (16,1 %)	NA [NA; NA]	11/98 (11,2 %)	NA [NA; NA]	1,51 [0,59; 3,92] p=0,3909	1,43 [0,63; 3,24] p=0,3894	4,80 % [-6,60 %; 16,30 %] p=0,4076	1,15 [0,47; 2,81] p=0,7559

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	8/34 (23,5 %)	NA [NA; NA]	12/76 (15,8 %)	NA [NA; NA]	1,64 [0,60; 4,48] p=0,3329	1,49 [0,67; 3,31] p=0,3272	7,70 % [-8,70 %; 24,20 %] p=0,3563	1,20 [0,49; 2,94] p=0,6888
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	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	1,41 [0,47; 4,22] p=0,5435
	II	5/26 (19,2 %)	NA [9,96; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	2,38 [0,58; 9,82] p=0,2240	2,12 [0,62; 7,18] p=0,2295	10,10 % [-7,20 %; 27,50 %] p=0,2525	1,37 [0,36; 5,15] p=0,6398
	III	3/12 (25,0 %)	NA [0,89; NA]	11/56 (19,6 %)	NA [NA; NA]	1,36 [0,32; 5,89] p=0,6793	1,27 [0,42; 3,88] p=0,6713	5,40 % [-21,30 %; 32,00 %] p=0,6932	1,61 [0,45; 5,77] p=0,4658
Übelkeit und Erbrechen - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	5/47 (10,6 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	2,50 [0,46; 13,61] p=0,2784	2,34 [0,48; 11,45] p=0,2938	6,10 % [-4,70 %; 16,80 %] p=0,2667	1,91 [0,37; 9,87] p=0,4382

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	12/43 (27,9 %)	NA [6,08; NA]	21/130 (16,2 %)	NA [NA; NA]	2,01 [0,89; 4,53] p=0,0900	1,73 [0,93; 3,21] p=0,0838	11,80 % [-3,10 %; 26,60 %] p=0,1202	1,51 [0,74; 3,08] p=0,2619

a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Tabelle 26 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/67 (7,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,50 % [-13,80 %; -1,20 %] p=0,0201	NA [NA; NA] p=0,9943
	65 - 75 Jahre	1/26 (3,8 %)	NA [NA; NA]	11/83 (13,3 %)	NA [16,69; NA]	0,26 [0,03; 2,13] p=0,1832	0,29 [0,04; 2,14] p=0,2252	-9,40 % [-19,80 %; 1,00 %] p=0,0758	0,15 [0,02; 1,23] p=0,0772
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [22,67; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	1,38 [0,11; 17,32] p=0,8077	1,33 [0,14; 12,97] p=0,8042	2,80 % [-20,50 %; 26,10 %] p=0,8154	NA [NA; NA] p=0,9970
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	10/98 (10,2 %)	NA [16,82; NA]	0,16 [0,02; 1,28] p=0,0518	0,17 [0,02; 1,33] p=0,0923	-8,40 % [-15,30 %; -1,50 %] p=0,0172	0,09 [0,01; 0,75] p=0,0261
	Weiblich	1/34 (2,9 %)	NA [NA; NA]	8/76 (10,5 %)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,15] p=0,1818	0,28 [0,04; 2,15] p=0,2204	-7,60 % [-16,50 %; 1,40 %] p=0,0962	NA [NA; NA] p=0,9933

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	1/47 (2,1 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [16,82; NA]	0,30 [0,03; 2,97] p=0,2780	0,31 [0,03; 2,89] p=0,3051	-4,70 % [-13,20 %; 3,80 %] p=0,2802	0,18 [0,02; 1,87] p=0,1505
	1	1/43 (2,3 %)	NA [NA; NA]	15/130 (11,5 %)	NA [NA; NA]	0,18 [0,02; 1,43] p=0,0715	0,20 [0,03; 1,48] p=0,1155	-9,20 % [-16,30 %; -2,10 %] p=0,0110	NA [NA; NA] p=0,9912
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 27 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	9/55 (16,4 %)	NA [NA; NA]	9/67 (13,4 %)	20,70 [20,70; NA]	1,26 [0,46; 3,43] p=0,6510	1,22 [0,52; 2,86] p=0,6499	2,90 % [-9,80 %; 15,70 %] p=0,6520	0,79 [0,30; 2,04] p=0,6225
	65 - 75 Jahre	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	4/83 (4,8 %)	NA [NA; NA]	1,65 [0,28; 9,54] p=0,5769	1,60 [0,31; 8,22] p=0,5761	2,90 % [-8,40 %; 14,10 %] p=0,6161	1,24 [0,22; 6,83] p=0,8071
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p=0,1396	NA [NA; NA] p=0,9969
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	6/56 (10,7 %)	NA [NA; NA]	8/98 (8,2 %)	20,70 [NA; NA]	1,35 [0,44; 4,11] p=0,5975	1,31 [0,48; 3,59] p=0,5964	2,60 % [-7,20 %; 12,30 %] p=0,6080	0,82 [0,27; 2,52] p=0,7270
	Weiblich	5/34 (14,7 %)	NA [NA; NA]	7/76 (9,2 %)	NA [NA; NA]	1,70 [0,50; 5,80] p=0,3951	1,60 [0,55; 4,67] p=0,3932	5,50 % [-8,10 %; 19,10 %] p=0,4272	1,15 [0,36; 3,66] p=0,8161

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	7/52 (13,5 %)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8 %)	20,70 [NA; NA]	2,54 [0,62; 10,43] p=0,1855	2,33 [0,64; 8,53] p=0,2003	7,70 % [-3,50 %; 18,90 %] p=0,1796	1,63 [0,41; 6,53] p=0,4887
	II	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	1,78 [0,33; 9,56] p=0,4986	1,69 [0,37; 7,78] p=0,4990	4,70 % [-9,60 %; 19,10 %] p=0,5195	0,78 [0,15; 4,07] p=0,7707
	III	1/12 (8,3 %)	NA [0,16; NA]	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,07; 5,71] p=0,6865	0,67 [0,09; 4,93] p=0,6912	-4,20 % [-22,00 %; 13,70 %] p=0,6478	0,77 [0,09; 6,29] p=0,8064
Übelkeit und Erbrechen - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	1,43 [0,23; 9,00] p=0,7022	1,40 [0,25; 8,01] p=0,7024	1,80 % [-7,50 %; 11,10 %] p=0,6989	1,09 [0,18; 6,57] p=0,9287
	1	8/43 (18,6 %)	NA [NA; NA]	13/130 (10,0 %)	NA [20,70; NA]	2,06 [0,79; 5,36] p=0,1353	1,86 [0,83; 4,18] p=0,1332	8,60 % [-4,10 %; 21,30 %] p=0,1850	1,28 [0,51; 3,20] p=0,6037

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 28 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	23/55 (41,8 %)	21,65 [1,84; NA]	33/67 (49,3 %)	2,37 [1,12; 11,99]	0,74 [0,36; 1,52] p=0,4141	0,85 [0,57; 1,26] p=0,4171	-7,40 % [-25,10 %; 10,30 %] p=0,4103	0,69 [0,40; 1,19] p=0,1848

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	12/26 (46,2 %)	3,32 [0,26; NA]	50/83 (60,2 %)	3,02 [1,91; 5,13]	0,57 [0,23; 1,37] p=0,2077	0,77 [0,49; 1,20] p=0,2465	-14,10 % [-36,00 %; 7,80 %] p=0,2066	0,66 [0,34; 1,27] p=0,2135
	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	3,32 [0,23; NA]	16/24 (66,7 %)	1,08 [0,26; 2,17]	0,63 [0,13; 2,99] p=0,5606	0,83 [0,43; 1,59] p=0,5820	-11,10 % [-48,70 %; 26,40 %] p=0,5619	0,50 [0,17; 1,51] p=0,2174
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	25/56 (44,6 %)	6,93 [1,84; NA]	56/98 (57,1 %)	2,17 [1,87; 3,55]	0,60 [0,31; 1,17] p=0,1363	0,78 [0,56; 1,10] p=0,1527	-12,50 % [-28,80 %; 3,80 %] p=0,1327	0,62 [0,38; 1,01] p=0,0552
	Weiblich	15/34 (44,1 %)	21,19 [0,92; NA]	43/76 (56,6 %)	2,83 [1,35; 5,58]	0,61 [0,27; 1,37] p=0,2285	0,78 [0,51; 1,19] p=0,2529	-12,50 % [-32,50 %; 7,60 %] p=0,2236	0,61 [0,33; 1,13] p=0,1180
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	23/52 (44,2 %)	5,55 [0,36; NA]	25/52 (48,1 %)	3,55 [1,97; 11,99]	0,86 [0,40; 1,85] p=0,6954	0,92 [0,61; 1,39] p=0,6943	-3,80 % [-23,00 %; 15,30 %] p=0,6938	0,90 [0,51; 1,59] p=0,7102

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	14/26 (53,8 %)	4,14 [1,84; NA]	22/44 (50,0 %)	2,33 [1,08; 5,58]	1,17 [0,44; 3,08] p=0,7574	1,08 [0,68; 1,71] p=0,7535	3,80 % [-20,30 %; 28,00 %] p=0,7554	0,59 [0,29; 1,21] p=0,1489
	III	3/12 (25,0 %)	NA [0,23; NA]	36/56 (64,3 %)	1,91 [1,15; 5,32]	0,18 [0,04; 0,76] p=0,0132	0,39 [0,14; 1,06] p=0,0639	-39,30 % [-66,80 %; -11,80 %] p=0,0052	0,36 [0,11; 1,17] p=0,0892
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	26/47 (55,3 %)	4,14 [0,92; 21,65]	27/44 (61,4 %)	1,61 [0,95; 3,71]	0,78 [0,34; 1,80] p=0,5612	0,90 [0,64; 1,28] p=0,5590	-6,00 % [-26,30 %; 14,20 %] p=0,5580	0,69 [0,40; 1,21] p=0,1991
	1	14/43 (32,6 %)	NA [1,84; NA]	72/130 (55,4 %)	2,83 [1,91; 4,93]	0,39 [0,19; 0,80] p=0,0097	0,59 [0,37; 0,93] p=0,0227	-22,80 % [-39,20 %; -6,40 %] p=0,0064	0,47 [0,26; 0,85] p=0,0118
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 29 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	34/55 (61,8 %)	0,99 [0,92; 4,14]	24/67 (35,8 %)	8,05 [2,86; NA]	2,90 [1,39; 6,07] p=0,0044	1,73 [1,18; 2,53] p=0,0051	26,00 % [8,80 %; 43,20 %] p=0,0031	1,85 [1,09; 3,13] p=0,0224
	65 - 75 Jahre	13/26 (50,0 %)	0,95 [0,30; NA]	37/83 (44,6 %)	5,58 [2,83; 8,48]	1,24 [0,52; 3,00] p=0,6299	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6195	5,40 % [-16,60 %; 27,40 %] p=0,6290	1,29 [0,68; 2,43] p=0,4374
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [0,95; NA]	9/24 (37,5 %)	NA [1,05; NA]	0,21 [0,02; 1,95] p=0,1480	0,30 [0,04; 2,02] p=0,2140	-26,40 % [-54,60 %; 1,80 %] p=0,0669	0,27 [0,03; 2,11] p=0,2099
Schmerz - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	30/56 (53,6 %)	1,81 [0,95; 11,63]	40/98 (40,8 %)	7,20 [2,83; NA]	1,67 [0,86; 3,24] p=0,1275	1,31 [0,93; 1,85] p=0,1181	12,80 % [-3,50 %; 29,00 %] p=0,1248	1,36 [0,84; 2,21] p=0,2037

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	18/34 (52,9 %)	0,99 [0,30; NA]	30/76 (39,5 %)	7,23 [2,86; NA]	1,73 [0,76; 3,90] p=0,1901	1,34 [0,88; 2,04] p=0,1726	13,50 % [-6,60 %; 33,50 %] p=0,1881	1,48 [0,82; 2,66] p=0,1942
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	26/52 (50,0 %)	1,81 [0,95; NA]	20/52 (38,5 %)	7,39 [3,71; NA]	1,60 [0,73; 3,49] p=0,2384	1,30 [0,84; 2,02] p=0,2407	11,50 % [-7,40 %; 30,50 %] p=0,2330	1,26 [0,70; 2,27] p=0,4460
	II	15/26 (57,7 %)	3,02 [0,26; 11,63]	18/44 (40,9 %)	4,76 [1,71; 8,48]	1,97 [0,74; 5,26] p=0,1772	1,41 [0,87; 2,29] p=0,1641	16,80 % [-7,10 %; 40,70 %] p=0,1689	1,21 [0,60; 2,43] p=0,6024
	III	7/12 (58,3 %)	0,26 [0,23; 4,14]	24/56 (42,9 %)	7,62 [2,79; NA]	1,87 [0,53; 6,61] p=0,3322	1,36 [0,77; 2,40] p=0,2855	15,50 % [-15,30 %; 46,20 %] p=0,3240	2,92 [1,24; 6,86] p=0,0139
Schmerz - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	25/47 (53,2 %)	1,81 [0,95; NA]	13/44 (29,5 %)	NA [7,62; NA]	2,71 [1,14; 6,43] p=0,0230	1,80 [1,06; 3,06] p=0,0294	23,60 % [4,00 %; 43,30 %] p=0,0182	2,25 [1,15; 4,42] p=0,0179

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	23/43 (53,5 %)	1,31 [0,30; 11,63]	57/130 (43,8 %)	4,67 [2,00; 7,39]	1,47 [0,74; 2,94] p=0,2730	1,22 [0,87; 1,71] p=0,2517	9,60 % [-7,50 %; 26,80 %] p=0,2712	1,25 [0,76; 2,06] p=0,3732
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 30 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	15/55 (27,3 %)	NA [12,55; NA]	25/67 (37,3 %)	9,23 [3,75; NA]	0,63 [0,29; 1,36] p=0,2417	0,73 [0,43; 1,24] p=0,2478	-10,00 % [-26,60 %; 6,50 %] p=0,2333	0,47 [0,24; 0,91] p=0,0259
	65 - 75 Jahre	4/26 (15,4 %)	NA [NA; NA]	27/83 (32,5 %)	10,68 [4,21; NA]	0,38 [0,12; 1,20] p=0,0923	0,47 [0,18; 1,23] p=0,1236	-17,10 % [-34,30 %; 0,00 %] p=0,0500	0,31 [0,10; 0,91] p=0,0332
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	22,83 [0,95; NA]	10/24 (41,7 %)	7,62 [1,18; NA]	1,12 [0,24; 5,25] p=0,8874	1,07 [0,45; 2,55] p=0,8845	2,80 % [-35,20 %; 40,80 %] p=0,8860	0,70 [0,19; 2,55] p=0,5862
Schmerz - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	14/56 (25,0 %)	NA [12,55; NA]	35/98 (35,7 %)	8,28 [3,94; NA]	0,60 [0,29; 1,25] p=0,1711	0,70 [0,41; 1,18] p=0,1836	-10,70 % [-25,50 %; 4,10 %] p=0,1555	0,50 [0,27; 0,94] p=0,0312
	Weiblich	9/34 (26,5 %)	NA [22,83; NA]	27/76 (35,5 %)	10,48 [4,43; NA]	0,65 [0,27; 1,60] p=0,3518	0,74 [0,39; 1,41] p=0,3652	-9,10 % [-27,40 %; 9,30 %] p=0,3327	0,42 [0,18; 0,96] p=0,0406

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schmerz - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	14/52 (26,9 %)	NA [23,92; NA]	15/52 (28,8 %)	NA [6,34; NA]	0,91 [0,39; 2,14] p=0,8277	0,93 [0,50; 1,73] p=0,8270	-1,90 % [-19,20 %; 15,30 %] p=0,8269	0,70 [0,33; 1,47] p=0,3402
	II	8/26 (30,8 %)	NA [4,40; NA]	14/44 (31,8 %)	7,62 [3,29; NA]	0,95 [0,33; 2,71] p=0,9277	0,97 [0,47; 1,99] p=0,9274	-1,00 % [-23,50 %; 21,40 %] p=0,9270	0,50 [0,20; 1,26] p=0,1417
	III	1/12 (8,3 %)	NA [2,63; NA]	23/56 (41,1 %)	9,23 [3,02; NA]	0,13 [0,02; 1,08] p=0,0325	0,20 [0,03; 1,36] p=0,1003	-32,70 % [-53,00 %; -12,50 %] p=0,0015	0,19 [0,03; 1,38] p=0,0994
Schmerz - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	15/47 (31,9 %)	NA [12,55; NA]	20/44 (45,5 %)	8,48 [2,07; NA]	0,56 [0,24; 1,32] p=0,1870	0,70 [0,41; 1,19] p=0,1895	-13,50 % [-33,40 %; 6,30 %] p=0,1813	0,40 [0,20; 0,82] p=0,0116
	1	8/43 (18,6 %)	NA [NA; NA]	42/130 (32,3 %)	10,15 [6,34; NA]	0,48 [0,20; 1,12] p=0,0866	0,58 [0,29; 1,13] p=0,1079	-13,70 % [-27,80 %; 0,40 %] p=0,0575	0,43 [0,20; 0,92] p=0,0292

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 31 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Schmerz - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schmerz - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	29/55 (52,7 %)	6,24 [2,56; 20,60]	18/67 (26,9 %)	14,13 [8,35; NA]	3,04 [1,43; 6,47] p=0,0036	1,96 [1,23; 3,13] p=0,0047	25,90 % [8,90 %; 42,80 %] p=0,0028	1,76 [0,97; 3,18] p=0,0621

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	12/26 (46,2 %)	3,25 [1,02; NA]	23/83 (27,7 %)	NA [6,70; NA]	2,24 [0,90; 5,55] p=0,0802	1,67 [0,97; 2,86] p=0,0648	18,40 % [-3,00 %; 39,90 %] p=0,0919	1,95 [0,97; 3,92] p=0,0617
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	7/24 (29,2 %)	NA [3,78; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-29,20 % [-47,40 %; -11,00 %] p=0,0017	NA [NA; NA] p=0,9961
Schmerz - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	26/56 (46,4 %)	8,61 [1,94; NA]	31/98 (31,6 %)	13,18 [7,85; NA]	1,87 [0,95; 3,68] p=0,0682	1,47 [0,98; 2,20] p=0,0632	14,80 % [-1,20 %; 30,80 %] p=0,0696	1,36 [0,80; 2,31] p=0,2601
	Weiblich	15/34 (44,1 %)	8,08 [2,56; NA]	17/76 (22,4 %)	NA [NA; NA]	2,74 [1,15; 6,51] p=0,0209	1,97 [1,12; 3,47] p=0,0183	21,70 % [2,60 %; 40,90 %] p=0,0259	1,80 [0,90; 3,62] p=0,0964
Schmerz - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	21/52 (40,4 %)	20,60 [3,25; NA]	15/52 (28,8 %)	NA [8,12; NA]	1,67 [0,74; 3,78] p=0,2184	1,40 [0,82; 2,40] p=0,2217	11,50 % [-6,60 %; 29,70 %] p=0,2128	1,19 [0,61; 2,33] p=0,6060

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	13/26 (50,0 %)	8,15 [0,99; NA]	11/44 (25,0 %)	NA [4,11; NA]	3,00 [1,07; 8,39] p=0,0345	2,00 [1,05; 3,79] p=0,0338	25,00 % [1,90 %; 48,10 %] p=0,0338	1,54 [0,68; 3,47] p=0,2994
	III	7/12 (58,3 %)	1,81 [0,85; 5,06]	17/56 (30,4 %)	14,13 [4,63; NA]	3,21 [0,89; 11,57] p=0,0677	1,92 [1,03; 3,58] p=0,0394	28,00 % [-2,40 %; 58,40 %] p=0,0711	4,56 [1,84; 11,29] p=0,0011
Schmerz - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	21/47 (44,7 %)	11,50 [3,25; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [14,13; NA]	3,14 [1,24; 7,97] p=0,0146	2,18 [1,13; 4,24] p=0,0211	24,20 % [5,70 %; 42,80 %] p=0,0105	2,21 [1,01; 4,83] p=0,0470
	1	20/43 (46,5 %)	6,11 [1,91; NA]	39/130 (30,0 %)	13,18 [5,85; NA]	2,03 [1,00; 4,11] p=0,0484	1,55 [1,02; 2,35] p=0,0381	16,50 % [-0,30 %; 33,40 %] p=0,0549	1,53 [0,88; 2,65] p=0,1285
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 32 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	3/55 (5,5 %)	NA [NA; NA]	16/67 (23,9 %)	NA [11,53; NA]	0,18 [0,05; 0,67] p=0,0054	0,23 [0,07; 0,74] p=0,0142	-18,40 % [-30,30 %; -6,60 %] p=0,0023	0,10 [0,02; 0,43] p=0,0021
	65 - 75 Jahre	0/26 (0,0 %)	NA [NA; NA]	12/83 (14,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-14,50 % [-22,00 %; -6,90 %] p=0,0002	NA [NA; NA] p=0,9925
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,71; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [2,10; NA]	1,09 [0,17; 6,94] p=0,9318	1,07 [0,25; 4,55] p=0,9305	1,40 % [-30,30 %; 33,00 %] p=0,9315	0,49 [0,06; 4,23] p=0,5197
Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	20/98 (20,4 %)	NA [17,61; NA]	0,14 [0,03; 0,64] p=0,0042	0,17 [0,04; 0,72] p=0,0158	-16,80 % [-26,20 %; -7,50 %] p=0,0004	0,12 [0,03; 0,54] p=0,0055

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	3/34 (8,8 %)	NA [NA; NA]	13/76 (17,1 %)	NA [NA; NA]	0,47 [0,12; 1,77] p=0,2571	0,52 [0,16; 1,69] p=0,2750	-8,30 % [-21,00 %; 4,50 %] p=0,2030	0,17 [0,04; 0,87] p=0,0333
Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	4/52 (7,7 %)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4 %)	NA [17,61; 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	0,16 [0,03; 0,78] p=0,0231
	II	1/26 (3,8 %)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [7,33; NA]	0,16 [0,02; 1,31] p=0,0568	0,19 [0,03; 1,40] p=0,1029	-16,60 % [-30,60 %; -2,60 %] p=0,0203	0,10 [0,01; 0,81] p=0,0307
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	10/56 (17,9 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-17,90 % [-27,90 %; -7,80 %] p=0,0005	NA [NA; NA] p=0,9947
Schmerz - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2 %)	NA [17,61; NA]	0,31 [0,08; 1,24] p=0,0862	0,35 [0,10; 1,24] p=0,1039	-11,80 % [-25,20 %; 1,60 %] p=0,0837	0,16 [0,04; 0,71] p=0,0158

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	2/43 (4,7 %)	NA [NA; NA]	25/130 (19,2 %)	NA [NA; NA]	0,20 [0,05; 0,90] p=0,0228	0,24 [0,06; 0,98] p=0,0467	-14,60 % [-23,80 %; -5,30 %] p=0,0020	0,10 [0,01; 0,71] p=0,0217
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 33 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	19/55 (34,5 %)	NA [6,90; NA]	10/67 (14,9 %)	20,70 [14,69; NA]	3,01 [1,26; 7,20] p=0,0116	2,31 [1,18; 4,56] p=0,0152	19,60 % [4,40 %; 34,80 %] p=0,0114	1,89 [0,88; 4,09] p=0,1053
	65 - 75 Jahre	10/26 (38,5 %)	26,45 [9,49; NA]	11/83 (13,3 %)	NA [17,35; NA]	4,09 [1,49; 11,27] p=0,0046	2,90 [1,39; 6,05] p=0,0045	25,20 % [5,10 %; 45,30 %] p=0,0138	1,58 [0,59; 4,19] p=0,3595
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [10,94; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70 % [-31,60 %; -1,80 %] p=0,0285	NA [NA; NA] p=0,9971
Schmerz - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	17/56 (30,4 %)	NA [9,92; NA]	20/98 (20,4 %)	20,70 [14,00; NA]	1,70 [0,80; 3,61] p=0,1659	1,49 [0,85; 2,60] p=0,1623	9,90 % [-4,50 %; 24,40 %] p=0,1771	0,99 [0,51; 1,96] p=0,9859
	Weiblich	12/34 (35,3 %)	NA [5,75; NA]	5/76 (6,6 %)	NA [NA; NA]	7,75 [2,46; 24,41] p=0,0001	5,37 [2,05; 14,04] p=0,0006	28,70 % [11,70 %; 45,70 %] p=0,0009	4,25 [1,45; 12,44] p=0,0084

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schmerz - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	15/52 (28,8 %)	NA [11,53; NA]	8/52 (15,4 %)	20,70 [15,11; 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	1,38 [0,57; 3,32] p=0,4780
	II	8/26 (30,8 %)	NA [9,00; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	3,47 [0,99; 12,09] p=0,0452	2,71 [0,99; 7,41] p=0,0525	19,40 % [-0,70 %; 39,50 %] p=0,0580	1,67 [0,51; 5,45] p=0,3953
	III	6/12 (50,0 %)	5,75 [0,16; NA]	10/56 (17,9 %)	NA [14,00; NA]	4,60 [1,23; 17,26] p=0,0181	2,80 [1,26; 6,21] p=0,0114	32,10 % [2,10 %; 62,20 %] p=0,0358	5,27 [1,89; 14,71] p=0,0015
Schmerz - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	12/47 (25,5 %)	NA [25,33; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [15,11; NA]	2,17 [0,74; 6,41] p=0,1569	1,87 [0,77; 4,56] p=0,1670	11,90 % [-4,20 %; 28,00 %] p=0,1468	1,46 [0,54; 3,96] p=0,4588
	1	17/43 (39,5 %)	21,68 [5,75; NA]	19/130 (14,6 %)	20,70 [17,35; NA]	3,82 [1,75; 8,34] p=0,0005	2,71 [1,55; 4,72] p=0,0005	24,90 % [9,10 %; 40,70 %] p=0,0020	2,06 [1,03; 4,14] p=0,0419

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 34 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	21/55 (38,2 %)	NA [0,99; NA]	26/67 (38,8 %)	6,50 [4,17; 16,85]	0,97 [0,47; 2,03] p=0,9440	0,98 [0,63; 1,54] p=0,9438	-0,60 % [-18,00 %; 16,70 %] p=0,9438	0,90 [0,51; 1,62] p=0,7330

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	13/26 (50,0 %)	4,21 [1,91; NA]	34/83 (41,0 %)	9,92 [2,33; NA]	1,44 [0,59; 3,49] p=0,4190	1,22 [0,77; 1,94] p=0,3989	9,00 % [-12,90 %; 31,00 %] p=0,4195	1,08 [0,57; 2,05] p=0,8186
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	27,40 [0,23; NA]	15/24 (62,5 %)	2,89 [0,95; 7,62]	0,48 [0,10; 2,27] p=0,3574	0,71 [0,32; 1,57] p=0,3997	-18,10 % [-55,90 %; 19,70 %] p=0,3492	0,52 [0,15; 1,80] p=0,2999
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	22/56 (39,3 %)	NA [0,99; NA]	41/98 (41,8 %)	4,76 [2,96; 13,93]	0,90 [0,46; 1,76] p=0,7575	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7582	-2,60 % [-18,60 %; 13,50 %] p=0,7560	0,88 [0,52; 1,49] p=0,6433
	Weiblich	16/34 (47,1 %)	6,08 [1,87; NA]	34/76 (44,7 %)	7,03 [3,71; 14,26]	1,10 [0,49; 2,47] p=0,8220	1,05 [0,68; 1,63] p=0,8198	2,30 % [-17,80 %; 22,50 %] p=0,8214	0,87 [0,47; 1,61] p=0,6539
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	24/52 (46,2 %)	2,89 [0,99; NA]	21/52 (40,4 %)	11,34 [2,53; NA]	1,26 [0,58; 2,75] p=0,5546	1,14 [0,73; 1,78] p=0,5536	5,80 % [-13,20 %; 24,80 %] p=0,5520	1,13 [0,63; 2,05] p=0,6814

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	10/26 (38,5 %)	NA [1,84; NA]	17/44 (38,6 %)	6,50 [2,10; 7,62]	0,99 [0,37; 2,69] p=0,9885	0,99 [0,54; 1,84] p=0,9884	-0,20 % [-23,80 %; 23,40 %] p=0,9884	0,65 [0,30; 1,45] p=0,2946
	III	4/12 (33,3 %)	NA [0,23; NA]	25/56 (44,6 %)	6,47 [3,25; 9,92]	0,62 [0,17; 2,30] p=0,4755	0,75 [0,32; 1,75] p=0,5014	-11,30 % [-41,00 %; 18,40 %] p=0,4552	0,78 [0,27; 2,25] p=0,6420
Dyspnoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	18/47 (38,3 %)	27,40 [2,53; NA]	23/44 (52,3 %)	2,96 [1,87; 14,26]	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1830	0,73 [0,46; 1,16] p=0,1848	-14,00 % [-34,20 %; 6,30 %] p=0,1766	0,52 [0,27; 0,98] p=0,0425
	1	20/43 (46,5 %)	2,56 [0,89; NA]	52/130 (40,0 %)	7,36 [4,76; 11,34]	1,30 [0,65; 2,61] p=0,4540	1,16 [0,79; 1,71] p=0,4408	6,50 % [-10,60 %; 23,60 %] p=0,4560	1,36 [0,81; 2,29] p=0,2413
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 35 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	19/55 (34,5 %)	NA [3,25; NA]	22/67 (32,8 %)	NA [6,93; NA]	1,08 [0,51; 2,29] p=0,8430	1,05 [0,64; 1,73] p=0,8422	1,70 % [-15,20 %; 18,60 %] p=0,8425	1,01 [0,55; 1,86] p=0,9766
	65 - 75 Jahre	8/26 (30,8 %)	NA [0,95; NA]	21/83 (25,3 %)	NA [NA; NA]	1,31 [0,50; 3,46] p=0,5837	1,22 [0,61; 2,41] p=0,5755	5,50 % [-14,60 %; 25,50 %] p=0,5931	1,27 [0,56; 2,87] p=0,5679
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [2,56; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [4,86; NA]	0,63 [0,06; 6,49] p=0,6963	0,67 [0,09; 5,19] p=0,6987	-5,60 % [-30,90 %; 19,80 %] p=0,6678	0,61 [0,07; 5,49] p=0,6617
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	19/56 (33,9 %)	NA [2,89; NA]	25/98 (25,5 %)	NA [7,20; NA]	1,50 [0,73; 3,07] p=0,2675	1,33 [0,81; 2,19] p=0,2617	8,40 % [-6,70 %; 23,50 %] p=0,2748	1,37 [0,75; 2,48] p=0,3041

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	9/34 (26,5 %)	NA [3,25; NA]	22/76 (28,9 %)	NA [7,42; NA]	0,88 [0,36; 2,19] p=0,7905	0,91 [0,47; 1,77] p=0,7911	-2,50 % [-20,50 %; 15,50 %] p=0,7874	0,84 [0,39; 1,83] p=0,6579
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	12/52 (23,1 %)	NA [NA; NA]	14/52 (26,9 %)	NA [7,20; NA]	0,81 [0,33; 1,98] p=0,6522	0,86 [0,44; 1,67] p=0,6513	-3,80 % [-20,50 %; 12,80 %] p=0,6503	0,73 [0,34; 1,57] p=0,4197
	II	12/26 (46,2 %)	1,94 [0,26; NA]	12/44 (27,3 %)	NA [2,83; NA]	2,29 [0,83; 6,32] p=0,1104	1,69 [0,90; 3,20] p=0,1053	18,90 % [-4,40 %; 42,10 %] p=0,1114	1,87 [0,84; 4,17] p=0,1253
	III	4/12 (33,3 %)	NA [0,23; NA]	18/56 (32,1 %)	NA [2,23; NA]	1,06 [0,28; 3,97] p=0,9367	1,04 [0,43; 2,52] p=0,9359	1,20 % [-28,20 %; 30,50 %] p=0,9366	1,38 [0,47; 4,07] p=0,5635
Dyspnoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	14/47 (29,8 %)	NA [7,03; NA]	10/44 (22,7 %)	NA [11,96; NA]	1,44 [0,56; 3,70] p=0,4475	1,31 [0,65; 2,64] p=0,4486	7,10 % [-10,90 %; 25,10 %] p=0,4422	1,29 [0,57; 2,90] p=0,5431

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	14/43 (32,6 %)	NA [1,91; NA]	37/130 (28,5 %)	NA [7,20; NA]	1,21 [0,58; 2,55] p=0,6106	1,14 [0,69; 1,90] p=0,6048	4,10 % [-11,90 %; 20,10 %] p=0,6160	1,20 [0,65; 2,23] p=0,5615
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 36 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	10/55 (18,2 %)	NA [NA; NA]	15/67 (22,4 %)	NA [10,38; NA]	0,77 [0,32; 1,88] p=0,5684	0,81 [0,40; 1,66] p=0,5691	-4,20 % [-18,50 %; 10,10 %] p=0,5633	0,54 [0,23; 1,25] p=0,1533
	65 - 75 Jahre	9/26 (34,6 %)	NA [5,13; NA]	19/83 (22,9 %)	NA [10,68; NA]	1,78 [0,69; 4,64] p=0,2347	1,51 [0,78; 2,92] p=0,2191	11,70 % [-8,70 %; 32,10 %] p=0,2600	1,11 [0,49; 2,52] p=0,7961
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [0,95; NA]	7/24 (29,2 %)	NA [2,79; NA]	0,69 [0,12; 4,20] p=0,6944	0,76 [0,19; 3,00] p=0,6977	-6,90 % [-39,60 %; 25,70 %] p=0,6771	0,71 [0,15; 3,46] p=0,6760
Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	13/56 (23,2 %)	NA [NA; NA]	25/98 (25,5 %)	NA [8,28; NA]	0,88 [0,41; 1,90] p=0,7513	0,91 [0,51; 1,63] p=0,7517	-2,30 % [-16,30 %; 11,70 %] p=0,7484	0,73 [0,37; 1,44] p=0,3642
	Weiblich	8/34 (23,5 %)	NA [21,75; NA]	16/76 (21,1 %)	NA [14,36; NA]	1,15 [0,44; 3,03] p=0,7723	1,12 [0,53; 2,36] p=0,7702	2,50 % [-14,50 %; 19,40 %] p=0,7746	0,67 [0,27; 1,69] p=0,3988

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	16/52 (30,8 %)	NA [8,08; NA]	11/52 (21,2 %)	NA [14,36; NA]	1,66 [0,68; 4,03] p=0,2657	1,46 [0,75; 2,83] p=0,2691	9,60 % [-7,10 %; 26,40 %] p=0,2605	1,23 [0,56; 2,68] p=0,6018
	II	5/26 (19,2 %)	NA [21,75; NA]	10/44 (22,7 %)	10,68 [5,58; NA]	0,81 [0,24; 2,70] p=0,7323	0,85 [0,33; 2,21] p=0,7325	-3,50 % [-23,10 %; 16,10 %] p=0,7261	0,39 [0,13; 1,19] p=0,0972
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	13/56 (23,2 %)	NA [9,10; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-23,20 % [-34,30 %; -12,20 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9936
Dyspnoe - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	11/47 (23,4 %)	NA [23,92; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [14,36; NA]	1,19 [0,44; 3,22] p=0,7356	1,14 [0,53; 2,49] p=0,7347	2,90 % [-14,00 %; 19,90 %] p=0,7336	0,84 [0,34; 2,09] p=0,7157
	1	10/43 (23,3 %)	NA [21,75; NA]	32/130 (24,6 %)	NA [9,10; NA]	0,93 [0,41; 2,09] p=0,8574	0,94 [0,51; 1,76] p=0,8576	-1,40 % [-16,00 %; 13,30 %] p=0,8555	0,72 [0,35; 1,51] p=0,3897

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 37 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	17/55 (30,9 %)	NA [7,95; NA]	15/67 (22,4 %)	NA [8,12; NA]	1,55 [0,69; 3,49] p=0,2890	1,38 [0,76; 2,50] p=0,2886	8,50 % [-7,30 %; 24,30 %] p=0,2897	1,17 [0,58; 2,36] p=0,6629

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	8/26 (30,8 %)	NA [9,96; NA]	13/83 (15,7 %)	NA [NA; NA]	2,39 [0,86; 6,65] p=0,0898	1,96 [0,92; 4,21] p=0,0827	15,10 % [-4,30 %; 34,50 %] p=0,1267	1,32 [0,54; 3,25] p=0,5400
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [3,29; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [5,85; NA]	0,63 [0,06; 6,49] p=0,6963	0,67 [0,09; 5,19] p=0,6987	-5,60 % [-30,90 %; 19,80 %] p=0,6678	0,57 [0,06; 5,08] p=0,6111
Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	17/56 (30,4 %)	NA [8,80; NA]	18/98 (18,4 %)	NA [NA; NA]	1,94 [0,90; 4,17] p=0,0887	1,65 [0,93; 2,94] p=0,0872	12,00 % [-2,30 %; 26,30 %] p=0,0997	1,46 [0,75; 2,85] p=0,2692
	Weiblich	9/34 (26,5 %)	NA [15,24; NA]	14/76 (18,4 %)	NA [NA; NA]	1,59 [0,61; 4,15] p=0,3396	1,44 [0,69; 2,99] p=0,3325	8,00 % [-9,20 %; 25,30 %] p=0,3590	1,00 [0,42; 2,35] p=0,9968
Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	10/52 (19,2 %)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1 %)	NA [9,99; NA]	0,79 [0,31; 2,04] p=0,6327	0,83 [0,40; 1,76] p=0,6319	-3,80 % [-19,50 %; 11,80 %] p=0,6307	0,54 [0,23; 1,31] p=0,1736

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	II	12/26 (46,2 %)	9,96 [1,87; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [6,41; NA]	4,53 [1,48; 13,84] p=0,0063	2,90 [1,31; 6,43] p=0,0087	30,20 % [8,20 %; 52,20 %] p=0,0070	1,98 [0,77; 5,12] p=0,1566
	III	4/12 (33,3 %)	15,39 [0,92; NA]	13/56 (23,2 %)	NA [NA; NA]	1,65 [0,43; 6,39] p=0,4659	1,44 [0,57; 3,64] p=0,4464	10,10 % [-18,80 %; 39,00 %] p=0,4921	1,97 [0,64; 6,05] p=0,2376
Dyspnoe - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	14/47 (29,8 %)	NA [13,40; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [NA; NA]	2,69 [0,93; 7,79] p=0,0645	2,18 [0,92; 5,18] p=0,0761	16,20 % [-0,40 %; 32,70 %] p=0,0557	1,91 [0,73; 5,02] p=0,1884
	1	12/43 (27,9 %)	NA [9,96; NA]	26/130 (20,0 %)	NA [NA; NA]	1,55 [0,70; 3,42] p=0,2790	1,40 [0,77; 2,52] p=0,2690	7,90 % [-7,20 %; 23,00 %] p=0,3037	1,09 [0,54; 2,19] p=0,8134
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 38 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	5/55 (9,1 %)	NA [26,32; NA]	9/67 (13,4 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,20; 2,05] p=0,4559	0,68 [0,24; 1,90] p=0,4590	-4,30 % [-15,50 %; 6,80 %] p=0,4454	0,32 [0,09; 1,15] p=0,0818
	65 - 75 Jahre	0/26 (0,0 %)	NA [NA; NA]	13/83 (15,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-15,70 % [-23,50 %; -7,80 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9920
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [9,40; NA]	6/24 (25,0 %)	NA [7,56; NA]	0,38 [0,04; 3,65] p=0,3920	0,44 [0,06; 3,20] p=0,4206	-13,90 % [-40,80 %; 13,00 %] p=0,3109	0,32 [0,04; 2,65] p=0,2882
Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	4/56 (7,1 %)	NA [NA; NA]	16/98 (16,3 %)	NA [NA; NA]	0,39 [0,13; 1,24] p=0,1040	0,44 [0,15; 1,24] p=0,1211	-9,20 % [-19,10 %; 0,80 %] p=0,0705	0,25 [0,07; 0,87] p=0,0290

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	2/34 (5,9 %)	NA [NA; NA]	12/76 (15,8 %)	NA [NA; NA]	0,33 [0,07; 1,58] p=0,1515	0,37 [0,09; 1,57] p=0,1794	-9,90 % [-21,30 %; 1,50 %] p=0,0883	0,17 [0,04; 0,87] p=0,0336
Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	4/52 (7,7 %)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,17; 2,41] p=0,5079	0,67 [0,20; 2,23] p=0,5097	-3,80 % [-15,20 %; 7,50 %] p=0,5050	0,30 [0,06; 1,37] p=0,1192
	II	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [7,56; NA]	0,32 [0,06; 1,63] p=0,1593	0,38 [0,09; 1,61] p=0,1872	-12,80 % [-28,50 %; 3,00 %] p=0,1114	0,17 [0,04; 0,82] p=0,0274
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	9/56 (16,1 %)	NA [14,62; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,10 % [-25,70 %; -6,50 %] p=0,0011	NA [NA; NA] p=0,9948
Dyspnoe - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	0,53 [0,12; 2,37] p=0,4044	0,56 [0,14; 2,21] p=0,4096	-5,00 % [-16,70 %; 6,70 %] p=0,4039	0,34 [0,08; 1,57] p=0,1682

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	3/43 (7,0 %)	NA [NA; NA]	23/130 (17,7 %)	NA [NA; NA]	0,35 [0,10; 1,23] p=0,0892	0,39 [0,13; 1,25] p=0,1136	-10,70 % [-20,80 %; -0,70 %] p=0,0366	0,18 [0,04; 0,79] p=0,0227
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 39 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	6/55 (10,9 %)	NA [26,25; NA]	9/67 (13,4 %)	NA [18,10; NA]	0,79 [0,26; 2,37] p=0,6740	0,81 [0,31; 2,14] p=0,6740	-2,50 % [-14,10 %; 9,10 %] p=0,6698	0,36 [0,11; 1,23] p=0,1035
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	9/83 (10,8 %)	NA [16,07; NA]	1,07 [0,27; 4,30] p=0,9216	1,06 [0,31; 3,64] p=0,9211	0,70 % [-13,30 %; 14,70 %] p=0,9224	0,51 [0,13; 2,06] p=0,3460
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50 % [-25,70 %; 0,70 %] p=0,0641	NA [NA; NA] p=0,9963
Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	12/98 (12,2 %)	NA [16,07; NA]	1,02 [0,38; 2,77] p=0,9632	1,02 [0,43; 2,44] p=0,9631	0,30 % [-10,60 %; 11,10 %] p=0,9632	0,48 [0,17; 1,36] p=0,1655
	Weiblich	2/34 (5,9 %)	NA [25,73; NA]	9/76 (11,8 %)	NA [NA; NA]	0,47 [0,10; 2,28] p=0,3378	0,50 [0,11; 2,18] p=0,3534	-6,00 % [-16,70 %; 4,80 %] p=0,2767	0,18 [0,02; 1,48] p=0,1119

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	5/52 (9,6 %)	NA [NA; NA]	9/52 (17,3 %)	18,10 [16,07; 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	0,23 [0,07; 0,80] p=0,0213
	II	3/26 (11,5 %)	NA [26,25; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	1,78 [0,33; 9,56] p=0,4986	1,69 [0,37; 7,78] p=0,4990	4,70 % [-9,60 %; 19,10 %] p=0,5195	0,48 [0,07; 3,25] p=0,4511
	III	1/12 (8,3 %)	NA [0,20; NA]	9/56 (16,1 %)	NA [NA; NA]	0,47 [0,05; 4,15] p=0,4954	0,52 [0,07; 3,72] p=0,5134	-7,70 % [-26,10 %; 10,60 %] p=0,4087	0,60 [0,08; 4,72] p=0,6251
Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	4/47 (8,5 %)	NA [26,25; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [16,07; NA]	1,27 [0,27; 6,03] p=0,7633	1,25 [0,30; 5,26] p=0,7627	1,70 % [-9,20 %; 12,60 %] p=0,7612	0,71 [0,14; 3,62] p=0,6840
	1	5/43 (11,6 %)	NA [NA; NA]	18/130 (13,8 %)	NA [18,10; NA]	0,82 [0,28; 2,36] p=0,7111	0,84 [0,33; 2,13] p=0,7126	-2,20 % [-13,50 %; 9,10 %] p=0,6997	0,34 [0,11; 1,10] p=0,0721

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 40 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Insomnie - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	23/55 (41,8 %)	21,88 [2,56; NA]	25/67 (37,3 %)	9,92 [4,43; NA]	1,21 [0,58; 2,50] p=0,6138	1,12 [0,72; 1,74] p=0,6116	4,50 % [-12,90 %; 21,90 %] p=0,6126	0,96 [0,54; 1,72] p=0,8980

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	17/26 (65,4 %)	2,63 [0,23; 5,82]	41/83 (49,4 %)	6,47 [2,83; 10,58]	1,94 [0,78; 4,83] p=0,1559	1,32 [0,93; 1,89] p=0,1210	16,00 % [-5,20 %; 37,20 %] p=0,1397	1,49 [0,83; 2,67] p=0,1809
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	4,37 [0,23; NA]	11/24 (45,8 %)	8,31 [1,08; NA]	0,94 [0,20; 4,41] p=0,9440	0,97 [0,41; 2,27] p=0,9434	-1,40 % [-39,50 %; 36,70 %] p=0,9430	1,22 [0,39; 3,86] p=0,7334
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	26/56 (46,4 %)	5,82 [1,84; NA]	40/98 (40,8 %)	9,92 [6,74; 16,13]	1,26 [0,65; 2,44] p=0,4998	1,14 [0,79; 1,65] p=0,4935	5,60 % [-10,70 %; 21,90 %] p=0,4995	1,03 [0,62; 1,72] p=0,9076
	Weiblich	18/34 (52,9 %)	3,29 [0,99; NA]	37/76 (48,7 %)	5,85 [3,68; 10,15]	1,19 [0,53; 2,67] p=0,6812	1,09 [0,73; 1,61] p=0,6752	4,30 % [-15,90 %; 24,50 %] p=0,6795	1,06 [0,60; 1,87] p=0,8345
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	26/52 (50,0 %)	6,24 [2,14; NA]	21/52 (40,4 %)	10,28 [4,17; NA]	1,48 [0,68; 3,21] p=0,3269	1,24 [0,81; 1,90] p=0,3277	9,60 % [-9,40 %; 28,70 %] p=0,3223	1,10 [0,61; 1,98] p=0,7537

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	12/26 (46,2 %)	2,63 [0,26; NA]	19/44 (43,2 %)	4,67 [2,33; 9,66]	1,13 [0,42; 2,99] p=0,8102	1,07 [0,63; 1,83] p=0,8077	3,00 % [-21,10 %; 27,10 %] p=0,8091	1,04 [0,50; 2,15] p=0,9188
	III	6/12 (50,0 %)	3,29 [0,23; NA]	24/56 (42,9 %)	9,92 [2,43; NA]	1,33 [0,38; 4,65] p=0,6535	1,17 [0,61; 2,22] p=0,6377	7,10 % [-24,00 %; 38,30 %] p=0,6528	1,61 [0,66; 3,94] p=0,2986
Insomnie - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	25/47 (53,2 %)	4,17 [0,99; NA]	21/44 (47,7 %)	6,74 [2,53; 16,13]	1,25 [0,55; 2,84] p=0,6044	1,11 [0,74; 1,68] p=0,6037	5,50 % [-15,10 %; 26,00 %] p=0,6018	1,04 [0,57; 1,87] p=0,9070
	1	19/43 (44,2 %)	5,82 [1,87; NA]	56/130 (43,1 %)	9,27 [4,67; 10,58]	1,05 [0,52; 2,10] p=0,8991	1,03 [0,69; 1,51] p=0,8983	1,10 % [-16,00 %; 18,20 %] p=0,8989	0,97 [0,57; 1,66] p=0,9200
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 41 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	29/55 (52,7 %)	4,40 [1,84; 19,84]	28/67 (41,8 %)	8,74 [2,79; 14,69]	1,55 [0,76; 3,19] p=0,2302	1,26 [0,86; 1,84] p=0,2274	10,90 % [-6,80 %; 28,60 %] p=0,2261	1,05 [0,61; 1,78] p=0,8676
	65 - 75 Jahre	7/26 (26,9 %)	NA [4,24; NA]	29/83 (34,9 %)	13,60 [3,02; NA]	0,69 [0,26; 1,82] p=0,4503	0,77 [0,38; 1,55] p=0,4642	-8,00 % [-27,90 %; 11,90 %] p=0,4297	0,62 [0,27; 1,43] p=0,2603
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	9/24 (37,5 %)	13,80 [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-37,50 % [-56,90 %; -18,10 %] p=0,0001	NA [NA; NA] p=0,9956
Insomnie - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	24/56 (42,9 %)	12,78 [2,56; NA]	36/98 (36,7 %)	13,80 [3,02; NA]	1,29 [0,66; 2,52] p=0,4550	1,17 [0,78; 1,74] p=0,4486	6,10 % [-10,00 %; 22,20 %] p=0,4560	0,90 [0,52; 1,53] p=0,6858

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	12/34 (35,3 %)	NA [3,25; NA]	30/76 (39,5 %)	10,71 [2,79; NA]	0,84 [0,36; 1,94] p=0,6781	0,89 [0,52; 1,52] p=0,6810	-4,20 % [-23,60 %; 15,30 %] p=0,6738	0,74 [0,38; 1,47] p=0,3928
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	20/52 (38,5 %)	NA [3,55; NA]	22/52 (42,3 %)	13,60 [1,02; NA]	0,85 [0,39; 1,87] p=0,6908	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6897	-3,80 % [-22,70 %; 15,00 %] p=0,6892	0,64 [0,34; 1,20] p=0,1659
	II	11/26 (42,3 %)	12,78 [1,91; NA]	14/44 (31,8 %)	5,85 [1,71; NA]	1,57 [0,58; 4,29] p=0,3796	1,33 [0,71; 2,48] p=0,3703	10,50 % [-13,00 %; 33,90 %] p=0,3807	0,90 [0,40; 2,00] p=0,7874
	III	5/12 (41,7 %)	2,56 [0,23; NA]	22/56 (39,3 %)	8,74 [3,02; NA]	1,10 [0,31; 3,92] p=0,8793	1,06 [0,50; 2,23] p=0,8769	2,40 % [-28,30 %; 33,10 %] p=0,8791	1,62 [0,61; 4,30] p=0,3291
Insomnie - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	15/47 (31,9 %)	NA [3,32; NA]	17/44 (38,6 %)	13,80 [1,41; NA]	0,74 [0,31; 1,76] p=0,5045	0,83 [0,47; 1,45] p=0,5032	-6,70 % [-26,30 %; 12,90 %] p=0,5017	0,64 [0,32; 1,28] p=0,2070

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	1	21/43 (48,8 %)	5,16 [0,99; 19,88]	49/130 (37,7 %)	8,74 [3,19; NA]	1,58 [0,79; 3,16] p=0,1981	1,30 [0,89; 1,89] p=0,1785	11,10 % [-6,00 %; 28,30 %] p=0,2016	1,13 [0,67; 1,92] p=0,6490
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 42 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	8/55 (14,5 %)	NA [NA; NA]	14/67 (20,9 %)	NA [13,80; NA]	0,64 [0,25; 1,67] p=0,3660	0,70 [0,32; 1,54] p=0,3700	-6,40 % [-19,80 %; 7,10 %] p=0,3557	0,50 [0,21; 1,20] p=0,1200
	65 - 75 Jahre	7/26 (26,9 %)	NA [6,87; NA]	15/83 (18,1 %)	NA [15,61; NA]	1,67 [0,59; 4,68] p=0,3287	1,49 [0,68; 3,25] p=0,3175	8,90 % [-10,10 %; 27,80 %] p=0,3600	1,04 [0,40; 2,72] p=0,9393
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [1,84; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [9,36; NA]	2,50 [0,43; 14,43] p=0,3044	2,00 [0,55; 7,24] p=0,2908	16,70 % [-17,60 %; 50,90 %] p=0,3397	2,02 [0,45; 9,02] p=0,3591
Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	9/56 (16,1 %)	NA [NA; NA]	18/98 (18,4 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,35; 2,05] p=0,7194	0,88 [0,42; 1,81] p=0,7198	-2,30 % [-14,60 %; 10,00 %] p=0,7145	0,61 [0,27; 1,42] p=0,2538
	Weiblich	9/34 (26,5 %)	NA [10,68; NA]	15/76 (19,7 %)	17,05 [15,61; NA]	1,46 [0,57; 3,78] p=0,4315	1,34 [0,65; 2,76] p=0,4247	6,70 % [-10,60 %; 24,10 %] p=0,4460	1,00 [0,43; 2,33] p=0,9957

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	7/52 (13,5 %)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5 %)	NA [NA; NA]	1,19 [0,37; 3,82] p=0,7679	1,17 [0,42; 3,24] p=0,7672	1,90 % [-10,80 %; 14,60 %] p=0,7667	0,83 [0,27; 2,58] p=0,7488
	II	9/26 (34,6 %)	NA [2,63; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [9,36; NA]	3,35 [1,03; 10,92] p=0,0402	2,54 [1,02; 6,32] p=0,0453	21,00 % [0,10 %; 41,90 %] p=0,0492	1,88 [0,67; 5,31] p=0,2316
	III	2/12 (16,7 %)	NA [1,02; NA]	15/56 (26,8 %)	17,05 [11,99; NA]	0,55 [0,11; 2,79] p=0,4659	0,62 [0,16; 2,37] p=0,4868	-10,10 % [-34,20 %; 13,90 %] p=0,4099	0,56 [0,13; 2,47] p=0,4425
Insomnie - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	9/47 (19,1 %)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [NA; NA]	0,92 [0,33; 2,58] p=0,8765	0,94 [0,41; 2,14] p=0,8758	-1,30 % [-17,70 %; 15,10 %] p=0,8759	0,72 [0,28; 1,88] p=0,5092
	1	9/43 (20,9 %)	NA [NA; NA]	24/130 (18,5 %)	NA [15,61; NA]	1,17 [0,50; 2,76] p=0,7217	1,13 [0,57; 2,25] p=0,7192	2,50 % [-11,40 %; 16,30 %] p=0,7272	0,85 [0,39; 1,86] p=0,6806

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 43 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Insomnie - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Insomnie - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	22/55 (40,0 %)	13,70 [6,24; NA]	17/67 (25,4 %)	16,85 [10,35; NA]	1,96 [0,91; 4,24] p=0,0860	1,58 [0,94; 2,66] p=0,0880	14,60 % [-2,00 %; 31,20 %] p=0,0845	1,12 [0,58; 2,14] p=0,7382

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	5/26 (19,2 %)	NA [12,68; NA]	21/83 (25,3 %)	NA [5,39; NA]	0,70 [0,23; 2,10] p=0,5281	0,76 [0,32; 1,81] p=0,5366	-6,10 % [-23,90 %; 11,70 %] p=0,5039	0,53 [0,20; 1,42] p=0,2058
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/24 (25,0 %)	15,05 [3,78; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00 % [-42,30 %; -7,70 %] p=0,0047	NA [NA; NA] p=0,9961
Insomnie - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	18/56 (32,1 %)	22,67 [9,07; NA]	25/98 (25,5 %)	NA [7,69; NA]	1,38 [0,67; 2,85] p=0,3790	1,26 [0,76; 2,10] p=0,3737	6,60 % [-8,30 %; 21,60 %] p=0,3852	0,83 [0,44; 1,56] p=0,5592
	Weiblich	9/34 (26,5 %)	NA [11,66; NA]	19/76 (25,0 %)	16,85 [15,05; NA]	1,08 [0,43; 2,71] p=0,8706	1,06 [0,54; 2,10] p=0,8696	1,50 % [-16,30 %; 19,20 %] p=0,8709	0,75 [0,33; 1,68] p=0,4836
Insomnie - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	16/52 (30,8 %)	NA [11,66; NA]	16/52 (30,8 %)	16,85 [3,84; NA]	1,00 [0,43; 2,30] p=1,0000	1,00 [0,56; 1,78] p=1,0000	0,00 % [-17,70 %; 17,70 %] p=1,0000	0,62 [0,30; 1,28] p=0,1923

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methododik	II	10/26 (38,5 %)	13,70 [7,95; NA]	10/44 (22,7 %)	15,05 [4,86; NA]	2,13 [0,74; 6,13] p=0,1621	1,69 [0,81; 3,51] p=0,1579	15,70 % [-6,70 %; 38,20 %] p=0,1691	0,87 [0,36; 2,12] p=0,7623
	III	1/12 (8,3 %)	NA [0,95; NA]	13/56 (23,2 %)	NA [10,35; NA]	0,30 [0,04; 2,55] p=0,2508	0,36 [0,05; 2,49] p=0,2996	-14,90 % [-34,00 %; 4,30 %] p=0,1278	0,38 [0,05; 2,90] p=0,3499
Insomnie - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	10/47 (21,3 %)	NA [NA; NA]	13/44 (29,5 %)	16,85 [12,29; NA]	0,64 [0,25; 1,67] p=0,3670	0,72 [0,35; 1,47] p=0,3678	-8,30 % [-26,10 %; 9,60 %] p=0,3639	0,51 [0,22; 1,17] p=0,1118
	1	17/43 (39,5 %)	13,70 [6,24; NA]	31/130 (23,8 %)	NA [10,35; NA]	2,09 [1,00; 4,34] p=0,0470	1,66 [1,02; 2,68] p=0,0392	15,70 % [-0,70 %; 32,00 %] p=0,0600	1,15 [0,62; 2,14] p=0,6508
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 44 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	9/67 (13,4 %)	NA [15,84; NA]	0,24 [0,05; 1,18] p=0,0612	0,27 [0,06; 1,20] p=0,0857	-9,80 % [-19,30 %; -0,20 %] p=0,0443	0,17 [0,04; 0,80] p=0,0245
	65 - 75 Jahre	0/26 (0,0 %)	NA [NA; NA]	9/83 (10,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,80 % [-17,50 %; -4,20 %] p=0,0015	NA [NA; NA] p=0,9935
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [0,16; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [8,25; NA]	3,14 [0,37; 26,62] p=0,2837	2,67 [0,44; 16,20] p=0,2866	13,90 % [-15,40 %; 43,20 %] p=0,3533	1,27 [0,11; 14,33] p=0,8438
Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	12/98 (12,2 %)	NA [NA; NA]	0,27 [0,06; 1,23] p=0,0726	0,29 [0,07; 1,26] p=0,0982	-8,70 % [-16,80 %; -0,60 %] p=0,0360	0,23 [0,05; 1,05] p=0,0579

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	2/34 (5,9 %)	NA [NA; NA]	8/76 (10,5 %)	NA [15,84; NA]	0,53 [0,11; 2,65] p=0,4358	0,56 [0,13; 2,49] p=0,4458	-4,60 % [-15,10 %; 5,90 %] p=0,3858	0,14 [0,02; 1,13] p=0,0645
Insomnie - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,18; 4,88] p=0,9337	0,94 [0,20; 4,40] p=0,9334	-0,40 % [-10,60 %; 9,80 %] p=0,9334	0,83 [0,17; 4,11] p=0,8156
	1	1/43 (2,3 %)	NA [NA; NA]	17/130 (13,1 %)	NA [15,84; NA]	0,16 [0,02; 1,23] p=0,0459	0,18 [0,02; 1,30] p=0,0885	-10,80 % [-18,10 %; -3,40 %] p=0,0041	NA [NA; NA] p=0,9906
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 45 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	11/55 (20,0 %)	NA [23,33; NA]	12/67 (17,9 %)	18,10 [14,62; NA]	1,15 [0,46; 2,84] p=0,7700	1,12 [0,54; 2,33] p=0,7690	2,10 % [-11,90 %; 16,10 %] p=0,7699	0,56 [0,23; 1,36] p=0,2008
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [26,25; NA]	14/83 (16,9 %)	NA [14,23; NA]	0,64 [0,17; 2,44] p=0,5154	0,68 [0,21; 2,20] p=0,5235	-5,30 % [-20,00 %; 9,40 %] p=0,4770	0,20 [0,04; 1,07] p=0,0599
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50 % [-25,70 %; 0,70 %] p=0,0641	NA [NA; NA] p=0,9963
Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	20/98 (20,4 %)	18,10 [16,82; NA]	0,56 [0,22; 1,42] p=0,2159	0,61 [0,28; 1,36] p=0,2272	-7,90 % [-19,70 %; 3,90 %] p=0,1881	0,22 [0,08; 0,62] p=0,0041
	Weiblich	7/34 (20,6 %)	NA [23,33; NA]	9/76 (11,8 %)	NA [NA; NA]	1,93 [0,65; 5,71] p=0,2314	1,74 [0,71; 4,28] p=0,2290	8,70 % [-6,70 %; 24,20 %] p=0,2660	1,02 [0,35; 3,00] p=0,9695

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	9/52 (17,3 %)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2 %)	18,10 [14,23; NA]	0,88 [0,33; 2,38] p=0,8006	0,90 [0,40; 2,03] p=0,7998	-1,90 % [-16,80 %; 12,90 %] p=0,7996	0,44 [0,16; 1,19] p=0,1063
	II	4/26 (15,4 %)	NA [26,25; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [5,78; NA]	1,42 [0,34; 5,84] p=0,6297	1,35 [0,40; 4,60] p=0,6271	4,00 % [-12,70 %; 20,80 %] p=0,6378	0,38 [0,08; 1,81] p=0,2270
	III	1/12 (8,3 %)	NA [0,20; NA]	9/56 (16,1 %)	NA [16,82; NA]	0,47 [0,05; 4,15] p=0,4954	0,52 [0,07; 3,72] p=0,5134	-7,70 % [-26,10 %; 10,60 %] p=0,4087	0,58 [0,07; 4,59] p=0,6024
Insomnie - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [14,62; NA]	0,27 [0,07; 1,05] p=0,0486	0,31 [0,09; 1,08] p=0,0657	-14,10 % [-27,90 %; -0,30 %] p=0,0459	0,21 [0,06; 0,80] p=0,0216
	1	11/43 (25,6 %)	NA [21,85; NA]	20/130 (15,4 %)	NA [18,10; NA]	1,89 [0,82; 4,36] p=0,1318	1,66 [0,87; 3,19] p=0,1252	10,20 % [-4,20 %; 24,60 %] p=0,1664	0,65 [0,26; 1,61] p=0,3503

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 46 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	31/55 (56,4 %)	1,84 [0,26; 5,16]	27/67 (40,3 %)	10,61 [5,55; 15,38]	1,91 [0,93; 3,94] p=0,0783	1,40 [0,96; 2,03] p=0,0778	16,10 % [-1,50 %; 33,70 %] p=0,0736	1,49 [0,88; 2,51] p=0,1396

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	13/26 (50,0 %)	1,02 [0,26; NA]	37/83 (44,6 %)	10,55 [4,17; 13,34]	1,24 [0,52; 3,00] p=0,6299	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6195	5,40 % [-16,60 %; 27,40 %] p=0,6290	1,29 [0,68; 2,44] p=0,4368
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	0,92 [0,23; NA]	13/24 (54,2 %)	5,03 [1,08; 12,91]	0,68 [0,14; 3,16] p=0,6241	0,82 [0,36; 1,86] p=0,6355	-9,70 % [-47,80 %; 28,40 %] p=0,6169	1,15 [0,37; 3,56] p=0,8094
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	30/56 (53,6 %)	1,00 [0,26; 6,11]	41/98 (41,8 %)	7,69 [5,32; 13,14]	1,60 [0,83; 3,11] p=0,1613	1,28 [0,91; 1,79] p=0,1511	11,70 % [-4,60 %; 28,00 %] p=0,1585	1,65 [1,03; 2,66] p=0,0389
	Weiblich	18/34 (52,9 %)	3,25 [0,26; NA]	36/76 (47,4 %)	10,61 [2,83; 12,91]	1,25 [0,56; 2,81] p=0,5907	1,12 [0,75; 1,66] p=0,5817	5,60 % [-14,60 %; 25,80 %] p=0,5885	1,07 [0,59; 1,91] p=0,8272
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	28/52 (53,8 %)	0,95 [0,26; 22,41]	21/52 (40,4 %)	13,14 [7,69; 15,38]	1,72 [0,79; 3,75] p=0,1712	1,33 [0,88; 2,02] p=0,1744	13,50 % [-5,60 %; 32,50 %] p=0,1652	1,57 [0,88; 2,80] p=0,1234

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	12/26 (46,2 %)	5,16 [0,23; NA]	16/44 (36,4 %)	4,67 [2,53; NA]	1,50 [0,56; 4,02] p=0,4225	1,27 [0,72; 2,25] p=0,4125	9,80 % [-14,10 %; 33,60 %] p=0,4212	1,09 [0,51; 2,33] p=0,8160
	III	8/12 (66,7 %)	0,95 [0,23; 3,29]	28/56 (50,0 %)	6,24 [3,15; 9,27]	2,00 [0,54; 7,41] p=0,2974	1,33 [0,83; 2,15] p=0,2383	16,70 % [-13,00 %; 46,40 %] p=0,2716	2,73 [1,23; 6,05] p=0,0136
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	28/47 (59,6 %)	0,99 [0,26; 3,25]	22/44 (50,0 %)	8,05 [3,25; 13,14]	1,47 [0,64; 3,38] p=0,3616	1,19 [0,82; 1,74] p=0,3634	9,60 % [-10,80 %; 29,90 %] p=0,3570	1,39 [0,79; 2,45] p=0,2559
	1	20/43 (46,5 %)	2,60 [0,26; NA]	55/130 (42,3 %)	10,68 [5,03; 12,91]	1,19 [0,59; 2,37] p=0,6306	1,10 [0,75; 1,60] p=0,6235	4,20 % [-13,00 %; 21,40 %] p=0,6311	1,27 [0,76; 2,14] p=0,3601
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 47 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	16/55 (29,1 %)	NA [10,71; NA]	18/67 (26,9 %)	NA [6,01; NA]	1,12 [0,51; 2,47] p=0,7859	1,08 [0,61; 1,92] p=0,7848	2,20 % [-13,80 %; 18,20 %] p=0,7855	0,91 [0,47; 1,79] p=0,7947
	65 - 75 Jahre	7/26 (26,9 %)	NA [3,38; NA]	23/83 (27,7 %)	NA [13,18; NA]	0,96 [0,36; 2,59] p=0,9377	0,97 [0,47; 2,00] p=0,9376	-0,80 % [-20,40 %; 18,80 %] p=0,9371	0,87 [0,37; 2,03] p=0,7458
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [5,85; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,80 % [-37,10 %; -4,60 %] p=0,0120	NA [NA; NA] p=0,9968
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	14/56 (25,0 %)	NA [NA; NA]	22/98 (22,4 %)	NA [NA; NA]	1,15 [0,53; 2,48] p=0,7199	1,11 [0,62; 2,00] p=0,7180	2,60 % [-11,50 %; 16,60 %] p=0,7216	1,01 [0,52; 1,97] p=0,9828

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	9/34 (26,5 %)	NA [10,64; NA]	24/76 (31,6 %)	NA [6,01; NA]	0,78 [0,32; 1,92] p=0,5907	0,84 [0,44; 1,61] p=0,5950	-5,10 % [-23,30 %; 13,00 %] p=0,5810	0,71 [0,33; 1,52] p=0,3742
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	10/52 (19,2 %)	NA [NA; NA]	15/52 (28,8 %)	NA [7,75; NA]	0,59 [0,23; 1,47] p=0,2535	0,67 [0,33; 1,34] p=0,2575	-9,60 % [-25,90 %; 6,70 %] p=0,2482	0,56 [0,25; 1,24] p=0,1506
	II	8/26 (30,8 %)	NA [1,94; NA]	10/44 (22,7 %)	NA [5,85; NA]	1,51 [0,51; 4,50] p=0,4602	1,35 [0,61; 2,99] p=0,4541	8,00 % [-13,60 %; 29,70 %] p=0,4663	0,97 [0,38; 2,47] p=0,9462
	III	5/12 (41,7 %)	3,38 [0,23; NA]	14/56 (25,0 %)	NA [NA; NA]	2,14 [0,59; 7,84] p=0,2464	1,67 [0,74; 3,74] p=0,2157	16,70 % [-13,40 %; 46,80 %] p=0,2780	2,45 [0,88; 6,82] p=0,0861
Appetitlosigkeit - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	7/47 (14,9 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	1,36 [0,40; 4,67] p=0,6209	1,31 [0,45; 3,83] p=0,6207	3,50 % [-10,30 %; 17,40 %] p=0,6171	1,25 [0,40; 3,94] p=0,7021

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	1	16/43 (37,2 %)	10,71 [1,91; NA]	41/130 (31,5 %)	NA [6,01; NA]	1,29 [0,63; 2,64] p=0,4941	1,18 [0,74; 1,88] p=0,4845	5,70 % [-10,80 %; 22,20 %] p=0,5008	1,11 [0,62; 1,99] p=0,7186

a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Tabelle 48 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	15/55 (27,3 %)	NA [23,92; NA]	8/67 (11,9 %)	NA [NA; NA]	2,77 [1,07; 7,13] p=0,0319	2,28 [1,05; 4,99] p=0,0380	15,30 % [1,20 %; 29,40 %] p=0,0331	2,04 [0,85; 4,86] p=0,1100
	65 - 75 Jahre	6/26 (23,1 %)	NA [7,88; NA]	16/83 (19,3 %)	NA [14,06; NA]	1,26 [0,43; 3,64] p=0,6750	1,20 [0,52; 2,74] p=0,6704	3,80 % [-14,50 %; 22,10 %] p=0,6838	0,87 [0,34; 2,25] p=0,7733
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,92; NA]	8/24 (33,3 %)	11,01 [4,50; NA]	1,00 [0,20; 5,08] p=1,0000	1,00 [0,34; 2,96] p=1,0000	0,00 % [-36,10 %; 36,10 %] p=1,0000	1,11 [0,29; 4,22] p=0,8742
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	16/56 (28,6 %)	NA [5,13; NA]	19/98 (19,4 %)	NA [12,68; NA]	1,66 [0,77; 3,58] p=0,1922	1,47 [0,83; 2,63] p=0,1888	9,20 % [-5,00 %; 23,40 %] p=0,2045	1,35 [0,69; 2,65] p=0,3753
	Weiblich	8/34 (23,5 %)	NA [23,92; NA]	13/76 (17,1 %)	NA [NA; NA]	1,49 [0,55; 4,02] p=0,4303	1,38 [0,63; 3,01] p=0,4244	6,40 % [-10,20 %; 23,00 %] p=0,4477	1,02 [0,41; 2,58] p=0,9582

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	13/52 (25,0 %)	NA [23,92; NA]	9/52 (17,3 %)	NA [14,75; NA]	1,59 [0,61; 4,13] p=0,3392	1,44 [0,68; 3,08] p=0,3417	7,70 % [-7,90 %; 23,30 %] p=0,3347	1,17 [0,49; 2,79] p=0,7243
	II	9/26 (34,6 %)	NA [1,84; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [4,57; NA]	2,06 [0,69; 6,13] p=0,1935	1,69 [0,77; 3,72] p=0,1898	14,20 % [-7,70 %; 36,00 %] p=0,2035	1,29 [0,51; 3,28] p=0,5913
	III	2/12 (16,7 %)	NA [0,92; NA]	9/56 (16,1 %)	NA [12,68; NA]	1,04 [0,20; 5,59] p=0,9598	1,04 [0,26; 4,20] p=0,9594	0,60 % [-22,60 %; 23,80 %] p=0,9599	1,30 [0,28; 6,05] p=0,7335
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	14/47 (29,8 %)	NA [23,92; NA]	11/44 (25,0 %)	NA [11,01; NA]	1,27 [0,50; 3,21] p=0,6111	1,19 [0,61; 2,34] p=0,6105	4,80 % [-13,50 %; 23,10 %] p=0,6080	1,02 [0,45; 2,28] p=0,9655
	1	10/43 (23,3 %)	NA [7,88; NA]	21/130 (16,2 %)	NA [NA; NA]	1,57 [0,67; 3,67] p=0,2939	1,44 [0,74; 2,81] p=0,2860	7,10 % [-7,00 %; 21,20 %] p=0,3243	1,29 [0,61; 2,76] p=0,5043

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 49 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	14/55 (25,5 %)	NA [16,39; NA]	12/67 (17,9 %)	NA [NA; NA]	1,56 [0,66; 3,74] p=0,3133	1,42 [0,72; 2,81] p=0,3135	7,50 % [-7,20 %; 22,30 %] p=0,3153	1,13 [0,52; 2,46] p=0,7539

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	5/26 (19,2 %)	NA [11,60; NA]	16/83 (19,3 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,33; 3,05] p=0,9958	1,00 [0,41; 2,46] p=0,9958	0,00 % [-17,40 %; 17,30 %] p=0,9958	0,80 [0,29; 2,20] p=0,6702
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [7,69; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70 % [-31,60 %; -1,80 %] p=0,0285	NA [NA; NA] p=0,9971
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	12/56 (21,4 %)	NA [NA; NA]	19/98 (19,4 %)	NA [NA; NA]	1,13 [0,50; 2,55] p=0,7620	1,10 [0,58; 2,10] p=0,7606	2,00 % [-11,30 %; 15,30 %] p=0,7635	0,88 [0,42; 1,83] p=0,7378
	Weiblich	7/34 (20,6 %)	NA [NA; NA]	13/76 (17,1 %)	NA [NA; NA]	1,26 [0,45; 3,50] p=0,6631	1,20 [0,53; 2,75] p=0,6597	3,50 % [-12,50 %; 19,50 %] p=0,6699	0,94 [0,37; 2,36] p=0,8939
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	10/52 (19,2 %)	NA [NA; NA]	11/52 (21,2 %)	NA [8,67; 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	0,72 [0,30; 1,72] p=0,4621

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	7/26 (26,9 %)	NA [9,96; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	3,68 [0,96; 14,13] p=0,0492	2,96 [0,96; 9,16] p=0,0594	17,80 % [-1,20 %; 36,90 %] p=0,0665	1,72 [0,50; 5,93] p=0,3934
	III	2/12 (16,7 %)	NA [2,53; NA]	11/56 (19,6 %)	NA [NA; NA]	0,82 [0,16; 4,28] p=0,8133	0,85 [0,21; 3,34] p=0,8144	-3,00 % [-26,50 %; 20,50 %] p=0,8041	0,94 [0,21; 4,26] p=0,9375
Appetitlosigkeit - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	6/47 (12,8 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,32; 4,04] p=0,8384	1,12 [0,37; 3,42] p=0,8377	1,40 % [-12,00 %; 14,80 %] p=0,8372	1,00 [0,30; 3,28] p=0,9987
	1	13/43 (30,2 %)	NA [9,76; NA]	27/130 (20,8 %)	NA [NA; NA]	1,65 [0,76; 3,59] p=0,2033	1,46 [0,83; 2,56] p=0,1925	9,50 % [-5,90 %; 24,90 %] p=0,2283	1,15 [0,59; 2,25] p=0,6766
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 50 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	3/55 (5,5 %)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0 %)	NA [NA; NA]	1,88 [0,30; 11,64] p=0,4954	1,83 [0,32; 10,55] p=0,5004	2,50 % [-4,80 %; 9,70 %] p=0,5046	0,59 [0,07; 4,61] p=0,6141
	65 - 75 Jahre	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	10/83 (12,0 %)	NA [NA; NA]	0,61 [0,12; 2,97] p=0,5377	0,64 [0,15; 2,73] p=0,5450	-4,40 % [-16,80 %; 8,10 %] p=0,4914	0,21 [0,03; 1,65] p=0,1379
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [17,71; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [7,56; NA]	0,47 [0,05; 4,74] p=0,5254	0,53 [0,07; 3,96] p=0,5390	-9,70 % [-35,90 %; 16,50 %] p=0,4667	0,29 [0,03; 2,64] p=0,2704
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	10/98 (10,2 %)	NA [NA; NA]	0,33 [0,07; 1,54] p=0,1409	0,35 [0,08; 1,54] p=0,1651	-6,60 % [-14,30 %; 1,10 %] p=0,0920	0,26 [0,06; 1,20] p=0,0834

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	4/34 (11,8 %)	NA [NA; NA]	7/76 (9,2 %)	NA [NA; NA]	1,31 [0,36; 4,83] p=0,6812	1,28 [0,40; 4,08] p=0,6792	2,60 % [-10,10 %; 15,20 %] p=0,6919	0,28 [0,06; 1,30] p=0,1043
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,14; 3,23] p=0,6300	0,70 [0,17; 2,96] p=0,6301	-2,70 % [-13,70 %; 8,30 %] p=0,6294	0,30 [0,06; 1,57] p=0,1527
	1	3/43 (7,0 %)	NA [NA; NA]	13/130 (10,0 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,18; 2,49] p=0,5542	0,70 [0,21; 2,33] p=0,5589	-3,00 % [-12,20 %; 6,20 %] p=0,5194	0,26 [0,06; 1,22] p=0,0885
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 51 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	11/55 (20,0 %)	NA [25,40; NA]	5/67 (7,5 %)	NA [NA; NA]	3,10 [1,01; 9,55] p=0,0421	2,68 [0,99; 7,25] p=0,0522	12,50 % [0,20 %; 24,80 %] p=0,0458	1,66 [0,55; 4,98] p=0,3651
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	12/83 (14,5 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,20; 2,98] p=0,7074	0,80 [0,24; 2,61] p=0,7093	-2,90 % [-17,30 %; 11,50 %] p=0,6916	0,63 [0,17; 2,28] p=0,4846
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [7,69; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70 % [-31,60 %; -1,80 %] p=0,0285	NA [NA; NA] p=0,9971
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	10/56 (17,9 %)	NA [NA; NA]	11/98 (11,2 %)	NA [NA; NA]	1,72 [0,68; 4,35] p=0,2501	1,59 [0,72; 3,51] p=0,2499	6,60 % [-5,20 %; 18,50 %] p=0,2714	1,11 [0,45; 2,74] p=0,8147
	Weiblich	4/34 (11,8 %)	NA [NA; NA]	10/76 (13,2 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,26; 3,03] p=0,8402	0,89 [0,30; 2,65] p=0,8400	-1,40 % [-14,60 %; 11,80 %] p=0,8365	0,53 [0,16; 1,81] p=0,3128

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	9/52 (17,3 %)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5 %)	NA [NA; NA]	1,35 [0,46; 3,93] p=0,5886	1,29 [0,52; 3,19] p=0,5883	3,80 % [-10,00 %; 17,70 %] p=0,5862	0,89 [0,32; 2,51] p=0,8235
	II	4/26 (15,4 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	2,48 [0,51; 12,11] p=0,2518	2,26 [0,55; 9,30] p=0,2601	8,60 % [-7,20 %; 24,30 %] p=0,2862	1,06 [0,22; 5,21] p=0,9377
	III	1/12 (8,3 %)	NA [7,79; NA]	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,07; 5,71] p=0,6865	0,67 [0,09; 4,93] p=0,6912	-4,20 % [-22,00 %; 13,70 %] p=0,6478	0,68 [0,08; 5,56] p=0,7224
Appetitlosigkeit - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	5/47 (10,6 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	5,12 [0,57; 45,68] p=0,1100	4,68 [0,57; 38,51] p=0,1511	8,40 % [-1,50 %; 18,20 %] p=0,0961	3,69 [0,42; 32,49] p=0,2388
	1	9/43 (20,9 %)	NA [25,40; NA]	20/130 (15,4 %)	NA [NA; NA]	1,46 [0,61; 3,50] p=0,4001	1,36 [0,67; 2,76] p=0,3935	5,50 % [-8,10 %; 19,20 %] p=0,4259	0,84 [0,36; 1,97] p=0,6837

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)									

Tabelle 52 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	22/55 (40,0 %)	24,61 [1,87; NA]	22/67 (32,8 %)	17,68 [5,09; NA]	1,36 [0,65; 2,87] p=0,4142	1,22 [0,76; 1,95] p=0,4117	7,20 % [-10,00 %; 24,30 %] p=0,4129	1,09 [0,60; 1,99] p=0,7842

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	8/26 (30,8 %)	NA [0,99; NA]	33/83 (39,8 %)	11,47 [4,57; NA]	0,67 [0,26; 1,73] p=0,4111	0,77 [0,41; 1,46] p=0,4285	-9,00 % [-29,60 %; 11,60 %] p=0,3930	0,70 [0,32; 1,53] p=0,3716
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	4,17 [0,23; NA]	13/24 (54,2 %)	3,78 [0,99; NA]	0,68 [0,14; 3,16] p=0,6241	0,82 [0,36; 1,86] p=0,6355	-9,70 % [-47,80 %; 28,40 %] p=0,6169	0,97 [0,32; 2,99] p=0,9591
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	24/56 (42,9 %)	9,56 [0,26; NA]	42/98 (42,9 %)	8,02 [4,57; 13,34]	1,00 [0,52; 1,94] p=1,0000	1,00 [0,68; 1,46] p=1,0000	0,00 % [-16,20 %; 16,20 %] p=1,0000	1,02 [0,62; 1,70] p=0,9330
	Weiblich	10/34 (29,4 %)	NA [4,17; NA]	26/76 (34,2 %)	NA [9,27; NA]	0,80 [0,33; 1,93] p=0,6217	0,86 [0,47; 1,58] p=0,6255	-4,80 % [-23,50 %; 13,90 %] p=0,6143	0,68 [0,32; 1,45] p=0,3119
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	17/52 (32,7 %)	NA [8,67; NA]	21/52 (40,4 %)	12,39 [3,71; NA]	0,72 [0,32; 1,60] p=0,4176	0,81 [0,49; 1,35] p=0,4177	-7,70 % [-26,10 %; 10,80 %] p=0,4138	0,63 [0,33; 1,21] p=0,1642

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	11/26 (42,3 %)	9,56 [0,26; NA]	13/44 (29,5 %)	NA [1,81; NA]	1,75 [0,64; 4,81] p=0,2805	1,43 [0,76; 2,72] p=0,2716	12,80 % [-10,50 %; 36,10 %] p=0,2828	1,56 [0,69; 3,49] p=0,2820
	III	6/12 (50,0 %)	1,02 [0,23; NA]	23/56 (41,1 %)	11,86 [4,57; NA]	1,44 [0,41; 5,01] p=0,5732	1,22 [0,64; 2,33] p=0,5512	8,90 % [-22,20 %; 40,00 %] p=0,5735	2,33 [0,94; 5,76] p=0,0670
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	18/47 (38,3 %)	NA [4,17; NA]	18/44 (40,9 %)	12,39 [6,01; NA]	0,90 [0,39; 2,08] p=0,8001	0,94 [0,56; 1,55] p=0,7990	-2,60 % [-22,70 %; 17,50 %] p=0,7991	0,84 [0,43; 1,62] p=0,5968
	1	16/43 (37,2 %)	24,61 [0,26; NA]	50/130 (38,5 %)	11,47 [4,47; NA]	0,95 [0,47; 1,93] p=0,8838	0,97 [0,62; 1,51] p=0,8841	-1,30 % [-17,90 %; 15,40 %] p=0,8831	1,04 [0,58; 1,86] p=0,8855
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 53 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	12/55 (21,8 %)	NA [NA; NA]	17/67 (25,4 %)	NA [NA; NA]	0,82 [0,35; 1,91] p=0,6476	0,86 [0,45; 1,64] p=0,6476	-3,60 % [-18,60 %; 11,50 %] p=0,6443	0,69 [0,33; 1,45] p=0,3225
	65 - 75 Jahre	6/26 (23,1 %)	NA [1,87; NA]	13/83 (15,7 %)	NA [NA; NA]	1,61 [0,54; 4,79] p=0,3867	1,47 [0,62; 3,49] p=0,3778	7,40 % [-10,60 %; 25,40 %] p=0,4191	1,55 [0,59; 4,09] p=0,3757
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [0,89; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	3,14 [0,37; 26,62] p=0,2837	2,67 [0,44; 16,20] p=0,2866	13,90 % [-15,40 %; 43,20 %] p=0,3533	2,73 [0,38; 19,37] p=0,3165
Obstipation - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	12/56 (21,4 %)	NA [NA; NA]	18/98 (18,4 %)	NA [NA; NA]	1,21 [0,54; 2,75] p=0,6456	1,17 [0,61; 2,24] p=0,6433	3,10 % [-10,10 %; 16,30 %] p=0,6495	1,04 [0,50; 2,17] p=0,9167

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	8/34 (23,5 %)	NA [NA; NA]	14/76 (18,4 %)	NA [NA; NA]	1,36 [0,51; 3,64] p=0,5378	1,28 [0,59; 2,75] p=0,5326	5,10 % [-11,60 %; 21,80 %] p=0,5491	1,21 [0,51; 2,89] p=0,6663
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	11/52 (21,2 %)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1 %)	NA [12,26; 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	0,83 [0,37; 1,88] p=0,6544
	II	8/26 (30,8 %)	NA [2,66; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	3,47 [0,99; 12,09] p=0,0452	2,71 [0,99; 7,41] p=0,0525	19,40 % [-0,70 %; 39,50 %] p=0,0580	2,05 [0,66; 6,40] p=0,2174
	III	1/12 (8,3 %)	NA [0,26; NA]	11/56 (19,6 %)	NA [NA; NA]	0,37 [0,04; 3,19] p=0,3546	0,42 [0,06; 2,98] p=0,3887	-11,30 % [-30,10 %; 7,50 %] p=0,2380	0,46 [0,06; 3,59] p=0,4608
Obstipation - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	8/47 (17,0 %)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,36; 3,29] p=0,8870	1,07 [0,42; 2,70] p=0,8864	1,10 % [-14,10 %; 16,40 %] p=0,8863	0,98 [0,35; 2,70] p=0,9665

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	12/43 (27,9 %)	NA [9,07; NA]	25/130 (19,2 %)	NA [NA; NA]	1,63 [0,73; 3,60] p=0,2304	1,45 [0,80; 2,63] p=0,2205	8,70 % [-6,30 %; 23,70 %] p=0,2576	1,44 [0,72; 2,87] p=0,3035
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 54 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Obstipation - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Obstipation - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	12/67 (17,9 %)	NA [10,38; NA]	0,56 [0,20; 1,61] p=0,2799	0,61 [0,24; 1,52] p=0,2871	-7,00 % [-19,30 %; 5,30 %] p=0,2660	0,43 [0,16; 1,15] p=0,0919
	65 - 75 Jahre	5/26 (19,2 %)	NA [NA; NA]	11/83 (13,3 %)	NA [NA; NA]	1,56 [0,49; 4,99] p=0,4544	1,45 [0,56; 3,79] p=0,4477	6,00 % [-10,80 %; 22,80 %] p=0,4859	1,20 [0,41; 3,48] p=0,7338
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [0,92; NA]	8/24 (33,3 %)	NA [2,89; NA]	0,25 [0,03; 2,36] p=0,2087	0,33 [0,05; 2,30] p=0,2652	-22,20 % [-50,10 %; 5,70 %] p=0,1182	0,31 [0,04; 2,52] p=0,2750
Obstipation - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	11/56 (19,6 %)	NA [NA; NA]	20/98 (20,4 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,42; 2,17] p=0,9096	0,96 [0,50; 1,86] p=0,9094	-0,80 % [-13,90 %; 12,30 %] p=0,9089	0,80 [0,38; 1,67] p=0,5461
	Weiblich	1/34 (2,9 %)	NA [NA; NA]	11/76 (14,5 %)	NA [NA; NA]	0,18 [0,02; 1,45] p=0,0743	0,20 [0,03; 1,51] p=0,1196	-11,50 % [-21,30 %; -1,80 %] p=0,0203	0,14 [0,02; 1,12] p=0,0646

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Obstipation - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	6/52 (11,5 %)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2 %)	NA [NA; 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	0,44 [0,16; 1,24] p=0,1197
	II	4/26 (15,4 %)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [7,62; NA]	1,15 [0,29; 4,53] p=0,8411	1,13 [0,35; 3,63] p=0,8397	1,70 % [-15,40 %; 18,90 %] p=0,8419	0,89 [0,25; 3,19] p=0,8608
	III	2/12 (16,7 %)	NA [1,02; NA]	11/56 (19,6 %)	NA [10,38; NA]	0,82 [0,16; 4,28] p=0,8133	0,85 [0,21; 3,34] p=0,8144	-3,00 % [-26,50 %; 20,50 %] p=0,8041	0,85 [0,19; 3,86] p=0,8388
Obstipation - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	10/47 (21,3 %)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2 %)	NA [NA; NA]	1,22 [0,43; 3,43] p=0,7126	1,17 [0,51; 2,69] p=0,7118	3,10 % [-13,20 %; 19,40 %] p=0,7104	0,97 [0,38; 2,47] p=0,9515
	1	2/43 (4,7 %)	NA [NA; NA]	23/130 (17,7 %)	NA [NA; NA]	0,23 [0,05; 1,01] p=0,0355	0,26 [0,07; 1,07] p=0,0620	-13,00 % [-22,10 %; -3,90 %] p=0,0049	0,20 [0,05; 0,84] p=0,0283

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 55 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Obstipation - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Obstipation - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	10/55 (18,2 %)	NA [NA; NA]	14/67 (20,9 %)	NA [8,12; NA]	0,84 [0,34; 2,08] p=0,7087	0,87 [0,42; 1,80] p=0,7084	-2,70 % [-16,80 %; 11,40 %] p=0,7059	0,63 [0,28; 1,42] p=0,2613

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	65 - 75 Jahre	6/26 (23,1 %)	NA [3,22; NA]	9/83 (10,8 %)	NA [NA; NA]	2,47 [0,79; 7,75] p=0,1158	2,13 [0,84; 5,42] p=0,1131	12,20 % [-5,30 %; 29,80 %] p=0,1712	1,98 [0,70; 5,57] p=0,1963
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [2,56; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [8,61; NA]	3,14 [0,37; 26,62] p=0,2837	2,67 [0,44; 16,20] p=0,2866	13,90 % [-15,40 %; 43,20 %] p=0,3533	1,39 [0,16; 12,31] p=0,7669
Obstipation - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	10/56 (17,9 %)	NA [NA; NA]	14/98 (14,3 %)	NA [NA; NA]	1,30 [0,54; 3,17] p=0,5579	1,25 [0,59; 2,63] p=0,5556	3,60 % [-8,60 %; 15,80 %] p=0,5658	0,89 [0,38; 2,08] p=0,7902
	Weiblich	8/34 (23,5 %)	NA [NA; NA]	11/76 (14,5 %)	NA [NA; NA]	1,82 [0,66; 5,03] p=0,2478	1,63 [0,72; 3,68] p=0,2432	9,10 % [-7,20 %; 25,40 %] p=0,2763	1,37 [0,55; 3,41] p=0,4999
Obstipation - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	10/52 (19,2 %)	NA [NA; NA]	11/52 (21,2 %)	NA [13,60; 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	0,78 [0,33; 1,83] p=0,5666

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	7/26 (26,9 %)	NA [14,98; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [8,61; NA]	2,87 [0,81; 10,25] p=0,0975	2,37 [0,84; 6,70] p=0,1041	15,60 % [-3,90 %; 35,00 %] p=0,1171	1,15 [0,35; 3,77] p=0,8179
	III	1/12 (8,3 %)	NA [0,95; NA]	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,07; 5,71] p=0,6865	0,67 [0,09; 4,93] p=0,6912	-4,20 % [-22,00 %; 13,70 %] p=0,6478	0,74 [0,09; 6,00] p=0,7760
Obstipation - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	7/47 (14,9 %)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,30; 2,89] p=0,8939	0,94 [0,36; 2,45] p=0,8933	-1,00 % [-15,90 %; 13,80 %] p=0,8934	0,82 [0,29; 2,34] p=0,7101
	1	11/43 (25,6 %)	NA [14,98; NA]	18/130 (13,8 %)	NA [NA; NA]	2,14 [0,92; 4,99] p=0,0750	1,85 [0,95; 3,60] p=0,0709	11,70 % [-2,60 %; 26,10 %] p=0,1084	1,40 [0,65; 3,04] p=0,3907
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 56 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	10/98 (10,2 %)	NA [NA; NA]	0,33 [0,07; 1,54] p=0,1409	0,35 [0,08; 1,54] p=0,1651	-6,60 % [-14,30 %; 1,10 %] p=0,0920	0,28 [0,06; 1,29] p=0,1022
	Weiblich	0/34 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/76 (6,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,60 % [-12,20 %; -1,00 %] p=0,0207	NA [NA; NA] p=0,9949
Obstipation - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	2/47 (4,3 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	0,61 [0,10; 3,82] p=0,5939	0,62 [0,11; 3,56] p=0,5957	-2,60 % [-12,00 %; 6,90 %] p=0,5939	0,56 [0,09; 3,35] p=0,5255
	1	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA]	12/130 (9,2 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,20 % [-14,20 %; -4,30 %] p=0,0003	NA [NA; NA] p=0,9927

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 57 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Obstipation - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Obstipation - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	8/55 (14,5 %)	NA [NA; NA]	10/67 (14,9 %)	NA [NA; NA]	0,97 [0,35; 2,65] p=0,9532	0,97 [0,41; 2,30] p=0,9531	-0,40 % [-13,00 %; 12,30 %] p=0,9530	0,75 [0,29; 1,91] p=0,5412

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	65 - 75 Jahre	5/26 (19,2 %)	NA [10,64; NA]	8/83 (9,6 %)	NA [NA; NA]	2,23 [0,66; 7,54] p=0,1899	2,00 [0,71; 5,57] p=0,1874	9,60 % [-6,80 %; 26,00 %] p=0,2524	1,65 [0,53; 5,10] p=0,3882
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [23,66; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	2,88 [0,16; 51,53] p=0,4634	2,67 [0,19; 38,27] p=0,4705	6,90 % [-15,10 %; 29,00 %] p=0,5367	NA [NA; NA] p=0,9977
Obstipation - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	9/98 (9,2 %)	NA [NA; NA]	1,41 [0,50; 4,03] p=0,5178	1,36 [0,54; 3,46] p=0,5166	3,30 % [-7,10 %; 13,70 %] p=0,5311	1,06 [0,39; 2,88] p=0,9136
	Weiblich	7/34 (20,6 %)	NA [23,66; NA]	10/76 (13,2 %)	NA [NA; NA]	1,71 [0,59; 4,96] p=0,3213	1,56 [0,65; 3,76] p=0,3171	7,40 % [-8,10 %; 23,00 %] p=0,3497	1,05 [0,37; 2,96] p=0,9267
Obstipation - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	10/52 (19,2 %)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5 %)	NA [NA; NA]	1,53 [0,53; 4,39] p=0,4285	1,43 [0,59; 3,46] p=0,4301	5,80 % [-8,40 %; 19,90 %] p=0,4249	0,96 [0,35; 2,62] p=0,9399

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	1,78 [0,33; 9,56] p=0,4986	1,69 [0,37; 7,78] p=0,4990	4,70 % [-9,60 %; 19,10 %] p=0,5195	1,12 [0,22; 5,74] p=0,8884
	III	1/12 (8,3 %)	NA [0,20; NA]	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,07; 5,71] p=0,6865	0,67 [0,09; 4,93] p=0,6912	-4,20 % [-22,00 %; 13,70 %] p=0,6478	0,81 [0,10; 6,59] p=0,8436
Obstipation - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	7/47 (14,9 %)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,34; 3,60] p=0,8647	1,09 [0,40; 3,00] p=0,8641	1,30 % [-13,10 %; 15,60 %] p=0,8638	0,75 [0,24; 2,35] p=0,6260
	1	7/43 (16,3 %)	NA [NA; NA]	13/130 (10,0 %)	NA [NA; NA]	1,75 [0,65; 4,72] p=0,2657	1,63 [0,69; 3,81] p=0,2621	6,30 % [-5,90 %; 18,50 %] p=0,3123	1,30 [0,51; 3,36] p=0,5819
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 58 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	24/55 (43,6 %)	12,71 [3,52; NA]	27/67 (40,3 %)	6,47 [3,32; 17,81]	1,15 [0,56; 2,36] p=0,7111	1,08 [0,71; 1,65] p=0,7094	3,30 % [-14,30 %; 20,90 %] p=0,7101	0,83 [0,47; 1,46] p=0,5157
	65 - 75 Jahre	12/26 (46,2 %)	21,72 [1,87; NA]	26/83 (31,3 %)	17,45 [5,91; NA]	1,88 [0,76; 4,62] p=0,1681	1,47 [0,87; 2,49] p=0,1466	14,80 % [-6,80 %; 36,40 %] p=0,1785	1,08 [0,51; 2,27] p=0,8443
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [1,84; NA]	10/24 (41,7 %)	5,09 [2,17; NA]	0,70 [0,14; 3,49] p=0,6674	0,80 [0,28; 2,26] p=0,6735	-8,30 % [-44,90 %; 28,20 %] p=0,6552	0,66 [0,18; 2,40] p=0,5268
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	27/56 (48,2 %)	8,80 [1,84; 23,72]	35/98 (35,7 %)	11,04 [5,09; 17,81]	1,68 [0,86; 3,27] p=0,1294	1,35 [0,92; 1,97] p=0,1214	12,50 % [-3,70 %; 28,70 %] p=0,1296	1,24 [0,74; 2,07] p=0,4137

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	12/34 (35,3 %)	NA [5,36; NA]	28/76 (36,8 %)	13,34 [4,04; NA]	0,94 [0,40; 2,17] p=0,8766	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8766	-1,50 % [-20,90 %; 17,80 %] p=0,8756	0,58 [0,28; 1,20] p=0,1440
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	25/52 (48,1 %)	10,68 [2,69; NA]	19/52 (36,5 %)	13,44 [2,73; NA]	1,61 [0,73; 3,52] p=0,2360	1,32 [0,83; 2,08] p=0,2383	11,50 % [-7,30 %; 30,40 %] p=0,2305	1,01 [0,54; 1,87] p=0,9806
	II	12/26 (46,2 %)	3,45 [1,84; NA]	11/44 (25,0 %)	NA [2,66; NA]	2,57 [0,92; 7,20] p=0,0707	1,85 [0,95; 3,57] p=0,0682	21,20 % [-1,90 %; 44,20 %] p=0,0719	1,68 [0,74; 3,81] p=0,2164
	III	2/12 (16,7 %)	19,68 [3,25; NA]	22/56 (39,3 %)	11,04 [5,09; 17,81]	0,31 [0,06; 1,55] p=0,1397	0,42 [0,12; 1,57] p=0,1983	-22,60 % [-47,30 %; 2,00 %] p=0,0722	0,13 [0,02; 1,00] p=0,0495
Diarrhoe - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	22/47 (46,8 %)	21,72 [3,25; NA]	19/44 (43,2 %)	8,54 [4,04; NA]	1,16 [0,51; 2,65] p=0,7297	1,08 [0,69; 1,71] p=0,7288	3,60 % [-16,80 %; 24,10 %] p=0,7280	0,83 [0,44; 1,57] p=0,5684

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	17/43 (39,5 %)	12,71 [2,53; NA]	44/130 (33,8 %)	13,34 [5,26; NA]	1,28 [0,63; 2,60] p=0,4998	1,17 [0,75; 1,81] p=0,4898	5,70 % [-11,00 %; 22,40 %] p=0,5050	1,00 [0,56; 1,77] p=0,9895
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 59 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	15/55 (27,3 %)	NA [NA; NA]	16/67 (23,9 %)	NA [14,32; NA]	1,20 [0,53; 2,71] p=0,6698	1,14 [0,62; 2,10] p=0,6682	3,40 % [-12,20 %; 19,00 %] p=0,6696	1,02 [0,50; 2,07] p=0,9554
	65 - 75 Jahre	8/26 (30,8 %)	NA [1,77; NA]	22/83 (26,5 %)	NA [NA; NA]	1,23 [0,47; 3,23] p=0,6725	1,16 [0,59; 2,29] p=0,6667	4,30 % [-15,90 %; 24,40 %] p=0,6779	1,10 [0,49; 2,46] p=0,8253
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,92; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [NA; NA]	2,50 [0,43; 14,43] p=0,3044	2,00 [0,55; 7,24] p=0,2908	16,70 % [-17,60 %; 50,90 %] p=0,3397	1,84 [0,41; 8,36] p=0,4265
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	13/56 (23,2 %)	NA [NA; NA]	20/98 (20,4 %)	NA [NA; NA]	1,18 [0,53; 2,60] p=0,6841	1,14 [0,61; 2,11] p=0,6820	2,80 % [-10,80 %; 16,40 %] p=0,6867	1,07 [0,53; 2,17] p=0,8391
	Weiblich	13/34 (38,2 %)	NA [1,77; NA]	22/76 (28,9 %)	NA [4,43; NA]	1,52 [0,65; 3,56] p=0,3360	1,32 [0,76; 2,30] p=0,3246	9,30 % [-10,00 %; 28,50 %] p=0,3445	1,20 [0,60; 2,38] p=0,6132

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	11/52 (21,2 %)	NA [NA; NA]	11/52 (21,2 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,39; 2,56] p=1,0000	1,00 [0,48; 2,10] p=1,0000	0,00 % [-15,70 %; 15,70 %] p=1,0000	0,90 [0,39; 2,07] p=0,7942
	II	11/26 (42,3 %)	10,84 [0,99; NA]	8/44 (18,2 %)	NA [14,32; NA]	3,30 [1,11; 9,83] p=0,0294	2,33 [1,08; 5,03] p=0,0318	24,10 % [2,00 %; 46,30 %] p=0,0328	1,79 [0,71; 4,53] p=0,2150
	III	4/12 (33,3 %)	NA [0,23; NA]	16/56 (28,6 %)	NA [4,04; NA]	1,25 [0,33; 4,74] p=0,7443	1,17 [0,47; 2,87] p=0,7374	4,80 % [-24,40 %; 33,90 %] p=0,7491	1,59 [0,53; 4,75] p=0,4098
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	15/47 (31,9 %)	NA [10,71; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [NA; NA]	2,48 [0,90; 6,83] p=0,0763	2,01 [0,90; 4,45] p=0,0870	16,00 % [-1,20 %; 33,20 %] p=0,0675	1,89 [0,77; 4,64] p=0,1647
	1	11/43 (25,6 %)	NA [8,12; NA]	35/130 (26,9 %)	NA [14,32; NA]	0,93 [0,42; 2,05] p=0,8633	0,95 [0,53; 1,70] p=0,8636	-1,30 % [-16,40 %; 13,80 %] p=0,8618	0,85 [0,43; 1,69] p=0,6535

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 60 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	9/55 (16,4 %)	NA [NA; NA]	11/67 (16,4 %)	NA [11,96; NA]	1,00 [0,38; 2,61] p=0,9936	1,00 [0,45; 2,23] p=0,9936	-0,10 % [-13,30 %; 13,10 %] p=0,9936	0,74 [0,30; 1,80] p=0,5090

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	6/26 (23,1 %)	NA [21,65; NA]	14/83 (16,9 %)	18,37 [14,69; NA]	1,48 [0,50; 4,35] p=0,4774	1,37 [0,58; 3,20] p=0,4692	6,20 % [-11,90 %; 24,30 %] p=0,5010	0,79 [0,27; 2,28] p=0,6568
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [2,60; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [5,78; NA]	0,47 [0,05; 4,74] p=0,5254	0,53 [0,07; 3,96] p=0,5390	-9,70 % [-35,90 %; 16,50 %] p=0,4667	0,42 [0,05; 3,61] p=0,4268
Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	11/56 (19,6 %)	NA [NA; NA]	17/98 (17,3 %)	NA [11,96; NA]	1,17 [0,50; 2,70] p=0,7232	1,13 [0,57; 2,24] p=0,7216	2,30 % [-10,50 %; 15,10 %] p=0,7257	0,79 [0,36; 1,75] p=0,5587
	Weiblich	5/34 (14,7 %)	NA [NA; NA]	13/76 (17,1 %)	NA [14,36; NA]	0,84 [0,27; 2,56] p=0,7543	0,86 [0,33; 2,22] p=0,7549	-2,40 % [-17,00 %; 12,20 %] p=0,7475	0,59 [0,21; 1,67] p=0,3176
Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	10/52 (19,2 %)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2 %)	NA [12,39; NA]	1,00 [0,38; 2,65] p=1,0000	1,00 [0,46; 2,20] p=1,0000	0,00 % [-15,10 %; 15,10 %] p=1,0000	0,82 [0,34; 1,99] p=0,6680

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	II	6/26 (23,1 %)	NA [21,65; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	4,10 [0,93; 18,11] p=0,0512	3,38 [0,92; 12,40] p=0,0657	16,30 % [-1,60 %; 34,10 %] p=0,0738	2,31 [0,56; 9,59] p=0,2480
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	13/56 (23,2 %)	18,37 [11,96; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-23,20 % [-34,30 %; -12,20 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9932
Diarrhoe - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	6/47 (12,8 %)	NA [NA; NA]	12/44 (27,3 %)	NA [7,20; NA]	0,39 [0,13; 1,15] p=0,0843	0,47 [0,19; 1,14] p=0,0944	-14,50 % [-30,80 %; 1,70 %] p=0,0802	0,37 [0,14; 0,99] p=0,0471
	1	10/43 (23,3 %)	NA [21,65; NA]	18/130 (13,8 %)	NA [18,37; NA]	1,89 [0,79; 4,48] p=0,1476	1,68 [0,84; 3,35] p=0,1418	9,40 % [-4,50 %; 23,40 %] p=0,1862	1,18 [0,52; 2,68] p=0,6910
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 61 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	12/55 (21,8 %)	NA [NA; NA]	10/67 (14,9 %)	NA [NA; NA]	1,59 [0,63; 4,02] p=0,3265	1,46 [0,68; 3,13] p=0,3273	6,90 % [-7,00 %; 20,70 %] p=0,3295	1,21 [0,52; 2,80] p=0,6601
	65 - 75 Jahre	6/26 (23,1 %)	NA [9,96; NA]	12/83 (14,5 %)	NA [NA; NA]	1,77 [0,59; 5,32] p=0,3039	1,60 [0,67; 3,83] p=0,2951	8,60 % [-9,30 %; 26,50 %] p=0,3446	1,34 [0,50; 3,58] p=0,5592
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [2,56; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,08; 9,70] p=0,9146	0,89 [0,11; 7,48] p=0,9137	-1,40 % [-25,80 %; 23,00 %] p=0,9113	0,83 [0,09; 8,03] p=0,8746
Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	8/56 (14,3 %)	NA [NA; NA]	13/98 (13,3 %)	NA [NA; NA]	1,09 [0,42; 2,81] p=0,8596	1,08 [0,48; 2,44] p=0,8589	1,00 % [-10,30 %; 12,40 %] p=0,8603	0,93 [0,38; 2,24] p=0,8666

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	11/34 (32,4 %)	NA [3,55; NA]	12/76 (15,8 %)	NA [NA; NA]	2,55 [0,99; 6,57] p=0,0494	2,05 [1,01; 4,17] p=0,0480	16,60 % [-1,20 %; 34,30 %] p=0,0672	1,73 [0,76; 3,91] p=0,1924
Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	6/52 (11,5 %)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,26; 2,69] p=0,7679	0,86 [0,31; 2,38] p=0,7672	-1,90 % [-14,60 %; 10,80 %] p=0,7667	0,75 [0,25; 2,22] p=0,5987
	II	9/26 (34,6 %)	NA [6,93; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	5,29 [1,43; 19,57] p=0,0084	3,81 [1,30; 11,14] p=0,0146	25,50 % [5,40 %; 45,70 %] p=0,0131	2,31 [0,71; 7,56] p=0,1650
	III	4/12 (33,3 %)	NA [0,89; NA]	11/56 (19,6 %)	NA [NA; NA]	2,04 [0,52; 8,04] p=0,3029	1,70 [0,65; 4,43] p=0,2801	13,70 % [-14,90 %; 42,30 %] p=0,3486	2,35 [0,74; 7,38] p=0,1452
Diarrhoe - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	11/47 (23,4 %)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [NA; NA]	1,94 [0,65; 5,78] p=0,2348	1,72 [0,69; 4,25] p=0,2424	9,80 % [-6,00 %; 25,60 %] p=0,2253	1,56 [0,58; 4,23] p=0,3780

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	8/43 (18,6 %)	NA [NA; NA]	19/130 (14,6 %)	NA [NA; NA]	1,33 [0,54; 3,31] p=0,5333	1,27 [0,60; 2,70] p=0,5286	4,00 % [-9,10 %; 17,10 %] p=0,5512	1,07 [0,47; 2,46] p=0,8681
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 62 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	4/67 (6,0 %)	NA [18,53; NA]	0,59 [0,10; 3,37] p=0,5547	0,61 [0,12; 3,20] p=0,5582	-2,30 % [-9,90 %; 5,20 %] p=0,5434	0,16 [0,02; 1,14] p=0,0671
	65 - 75 Jahre	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	8/83 (9,6 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,15; 3,93] p=0,7652	0,80 [0,18; 3,52] p=0,7660	-1,90 % [-14,00 %; 10,10 %] p=0,7516	0,10 [0,01; 1,19] p=0,0682
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [19,68; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [10,48; NA]	0,88 [0,08; 9,70] p=0,9146	0,89 [0,11; 7,48] p=0,9137	-1,40 % [-25,80 %; 23,00 %] p=0,9113	0,32 [0,03; 3,54] p=0,3530
Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	4/56 (7,1 %)	NA [NA; NA]	10/98 (10,2 %)	NA [18,53; NA]	0,68 [0,20; 2,27] p=0,5263	0,70 [0,23; 2,13] p=0,5296	-3,10 % [-12,10 %; 6,00 %] p=0,5061	0,14 [0,03; 0,61] p=0,0090
	Weiblich	1/34 (2,9 %)	NA [NA; NA]	5/76 (6,6 %)	NA [NA; NA]	0,43 [0,05; 3,83] p=0,4396	0,45 [0,05; 3,68] p=0,4543	-3,60 % [-11,60 %; 4,30 %] p=0,3702	0,16 [0,01; 1,69] p=0,1274
Diarrhoe - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^b	0	2/47 (4,3 %)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2 %)	18,53 [18,53; NA]	0,20 [0,04; 1,00] p=0,0348	0,23 [0,05; 1,04] p=0,0567	-13,90 % [-26,70 %; -1,20 %] p=0,0326	0,06 [0,01; 0,34] p=0,0017
	1	3/43 (7,0 %)	NA [NA; NA]	7/130 (5,4 %)	NA [NA; NA]	1,32 [0,33; 5,34] p=0,6990	1,30 [0,35; 4,79] p=0,6979	1,60 % [-7,00 %; 10,10 %] p=0,7150	0,34 [0,06; 1,84] p=0,2096

a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Tabelle 63 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	5/67 (7,5 %)	NA [NA; NA]	1,52 [0,44; 5,27] p=0,5102	1,46 [0,47; 4,53] p=0,5109	3,40 % [-6,90 %; 13,80 %] p=0,5147	0,94 [0,27; 3,29] p=0,9232
	65 - 75 Jahre	1/26 (3,8 %)	NA [NA; NA]	12/83 (14,5 %)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 1,91] p=0,1470	0,27 [0,04; 1,95] p=0,1926	-10,60 % [-21,20 %; 0,00 %] p=0,0493	0,20 [0,03; 1,59] p=0,1292
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [20,89; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [12,85; NA]	0,88 [0,08; 9,70] p=0,9146	0,89 [0,11; 7,48] p=0,9137	-1,40 % [-25,80 %; 23,00 %] p=0,9113	0,26 [0,02; 3,55] p=0,3138
Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	4/56 (7,1 %)	NA [NA; NA]	11/98 (11,2 %)	NA [NA; NA]	0,61 [0,18; 2,01] p=0,4127	0,64 [0,21; 1,91] p=0,4190	-4,10 % [-13,30 %; 5,10 %] p=0,3843	0,51 [0,16; 1,63] p=0,2596
	Weiblich	4/34 (11,8 %)	NA [25,73; NA]	9/76 (11,8 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,28; 3,48] p=0,9908	0,99 [0,33; 3,00] p=0,9907	-0,10 % [-13,10 %; 13,00 %] p=0,9907	0,38 [0,09; 1,56] p=0,1787

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	4/52 (7,7 %)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,20; 3,10] p=0,7285	0,80 [0,23; 2,81] p=0,7280	-1,90 % [-12,70 %; 8,90 %] p=0,7271	0,38 [0,08; 1,77] p=0,2166
	II	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [12,39; NA]	0,83 [0,14; 4,90] p=0,8411	0,85 [0,17; 4,30] p=0,8405	-1,40 % [-14,70 %; 11,90 %] p=0,8368	0,40 [0,07; 2,37] p=0,3147
	III	2/12 (16,7 %)	NA [0,16; NA]	8/56 (14,3 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,22; 6,52] p=0,8338	1,17 [0,28; 4,82] p=0,8313	2,40 % [-20,60 %; 25,40 %] p=0,8392	1,36 [0,29; 6,40] p=0,6983
Diarrhoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	4/47 (8,5 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	0,73 [0,18; 2,90] p=0,6505	0,75 [0,21; 2,61] p=0,6500	-2,90 % [-15,20 %; 9,50 %] p=0,6497	0,53 [0,14; 2,10] p=0,3660
	1	4/43 (9,3 %)	NA [NA; NA]	15/130 (11,5 %)	NA [NA; NA]	0,79 [0,25; 2,51] p=0,6852	0,81 [0,28; 2,30] p=0,6869	-2,20 % [-12,50 %; 8,00 %] p=0,6696	0,42 [0,12; 1,49] p=0,1789

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 64 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	18/55 (32,7 %)	NA [4,14; NA]	17/67 (25,4 %)	NA [7,46; NA]	1,43 [0,65; 3,15] p=0,3735	1,29 [0,74; 2,25] p=0,3720	7,40 % [-8,80 %; 23,60 %] p=0,3735	1,12 [0,57; 2,21] p=0,7338

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	65 - 75 Jahre	9/26 (34,6 %)	NA [0,99; NA]	28/83 (33,7 %)	12,45 [6,24; NA]	1,04 [0,41; 2,63] p=0,9344	1,03 [0,56; 1,89] p=0,9338	0,90 % [-20,00 %; 21,80 %] p=0,9343	1,01 [0,48; 2,16] p=0,9724
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,23; NA]	6/24 (25,0 %)	NA [5,09; NA]	1,50 [0,28; 7,93] p=0,6374	1,33 [0,42; 4,23] p=0,6254	8,30 % [-27,00 %; 43,70 %] p=0,6439	1,51 [0,38; 6,03] p=0,5626
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	20/56 (35,7 %)	NA [1,87; NA]	25/98 (25,5 %)	NA [6,74; NA]	1,62 [0,80; 3,30] p=0,1819	1,40 [0,86; 2,28] p=0,1764	10,20 % [-5,00 %; 25,40 %] p=0,1891	1,46 [0,81; 2,64] p=0,2085
	Weiblich	10/34 (29,4 %)	NA [4,21; NA]	26/76 (34,2 %)	13,60 [7,46; NA]	0,80 [0,33; 1,93] p=0,6217	0,86 [0,47; 1,58] p=0,6255	-4,80 % [-23,50 %; 13,90 %] p=0,6143	0,64 [0,30; 1,36] p=0,2444
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	18/52 (34,6 %)	NA [2,56; NA]	13/52 (25,0 %)	NA [12,45; NA]	1,59 [0,68; 3,71] p=0,2861	1,39 [0,76; 2,52] p=0,2885	9,60 % [-7,90 %; 27,10 %] p=0,2811	1,36 [0,67; 2,78] p=0,3986

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	11/26 (42,3 %)	4,21 [0,26; NA]	8/44 (18,2 %)	15,34 [7,26; NA]	3,30 [1,11; 9,83] p=0,0294	2,33 [1,08; 5,03] p=0,0318	24,10 % [2,00 %; 46,30 %] p=0,0328	2,24 [0,89; 5,64] p=0,0858
	III	1/12 (8,3 %)	24,44 [21,49; NA]	21/56 (37,5 %)	9,27 [5,09; NA]	0,15 [0,02; 1,26] p=0,0517	0,22 [0,03; 1,50] p=0,1221	-29,20 % [-49,30 %; -9,00 %] p=0,0045	NA [NA; NA] p=0,9918
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	14/47 (29,8 %)	NA [9,10; NA]	13/44 (29,5 %)	NA [6,74; NA]	1,01 [0,41; 2,49] p=0,9800	1,01 [0,54; 1,90] p=0,9799	0,20 % [-18,50 %; 19,00 %] p=0,9799	0,95 [0,45; 2,02] p=0,8876
	1	16/43 (37,2 %)	21,49 [0,99; NA]	38/130 (29,2 %)	15,34 [9,76; NA]	1,44 [0,69; 2,96] p=0,3291	1,27 [0,79; 2,04] p=0,3157	8,00 % [-8,40 %; 24,40 %] p=0,3411	1,32 [0,72; 2,42] p=0,3621
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 65 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	25/55 (45,5 %)	5,36 [1,87; NA]	14/67 (20,9 %)	NA [15,38; NA]	3,15 [1,43; 6,97] p=0,0039	2,17 [1,26; 3,77] p=0,0055	24,60 % [8,20 %; 40,90 %] p=0,0033	2,27 [1,18; 4,38] p=0,0141
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	10/83 (12,0 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,24; 3,76] p=0,9445	0,96 [0,28; 3,22] p=0,9443	-0,50 % [-14,60 %; 13,60 %] p=0,9437	0,93 [0,25; 3,38] p=0,9070
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [0,23; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [5,03; NA]	1,09 [0,17; 6,94] p=0,9318	1,07 [0,25; 4,55] p=0,9305	1,40 % [-30,30 %; 33,00 %] p=0,9315	1,21 [0,23; 6,26] p=0,8166
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	19/56 (33,9 %)	NA [2,66; NA]	22/98 (22,4 %)	NA [15,38; NA]	1,77 [0,86; 3,68] p=0,1222	1,51 [0,90; 2,54] p=0,1186	11,50 % [-3,40 %; 26,40 %] p=0,1310	1,52 [0,82; 2,83] p=0,1847

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	11/34 (32,4 %)	NA [2,63; NA]	7/76 (9,2 %)	NA [NA; NA]	4,71 [1,64; 13,59] p=0,0025	3,51 [1,49; 8,28] p=0,0041	23,10 % [6,10 %; 40,20 %] p=0,0077	3,72 [1,44; 9,59] p=0,0066
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	17/52 (32,7 %)	NA [3,55; NA]	11/52 (21,2 %)	NA [15,38; NA]	1,81 [0,75; 4,38] p=0,1868	1,54 [0,80; 2,97] p=0,1919	11,50 % [-5,40 %; 28,40 %] p=0,1810	1,50 [0,70; 3,23] p=0,2957
	II	9/26 (34,6 %)	NA [1,91; NA]	10/44 (22,7 %)	NA [6,21; NA]	1,80 [0,62; 5,26] p=0,2833	1,52 [0,71; 3,25] p=0,2772	11,90 % [-10,20 %; 34,00 %] p=0,2914	1,41 [0,57; 3,48] p=0,4562
	III	4/12 (33,3 %)	12,06 [0,26; NA]	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	5,10 [1,13; 23,12] p=0,0246	3,73 [1,17; 11,88] p=0,0257	24,40 % [-3,30 %; 52,10 %] p=0,0842	5,62 [1,50; 21,03] p=0,0103
Finanzielle Schwierigkeiten - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	14/47 (29,8 %)	NA [7,95; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	3,31 [1,08; 10,16] p=0,0316	2,62 [1,03; 6,67] p=0,0433	18,40 % [2,30 %; 34,50 %] p=0,0248	2,72 [0,98; 7,55] p=0,0549

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	16/43 (37,2 %)	15,93 [1,81; NA]	24/130 (18,5 %)	NA [NA; NA]	2,62 [1,22; 5,60] p=0,0117	2,02 [1,19; 3,42] p=0,0096	18,70 % [2,80 %; 34,70 %] p=0,0209	2,24 [1,18; 4,24] p=0,0137

a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Tabelle 66 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	7/55 (12,7 %)	NA [NA; NA]	11/67 (16,4 %)	NA [10,38; NA]	0,74 [0,27; 2,06] p=0,5690	0,78 [0,32; 1,86] p=0,5697	-3,70 % [-16,20 %; 8,80 %] p=0,5628	0,50 [0,18; 1,36] p=0,1748
	65 - 75 Jahre	6/26 (23,1 %)	NA [7,82; NA]	12/83 (14,5 %)	NA [NA; NA]	1,77 [0,59; 5,32] p=0,3039	1,60 [0,67; 3,83] p=0,2951	8,60 % [-9,30 %; 26,50 %] p=0,3446	1,12 [0,40; 3,11] p=0,8258
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [3,22; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [8,18; NA]	2,00 [0,28; 14,53] p=0,4945	1,78 [0,35; 8,96] p=0,4855	9,70 % [-20,50 %; 39,90 %] p=0,5282	1,52 [0,25; 9,15] p=0,6444
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	10/56 (17,9 %)	NA [NA; NA]	15/98 (15,3 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,50; 2,89] p=0,6806	1,17 [0,56; 2,42] p=0,6788	2,60 % [-9,80 %; 14,90 %] p=0,6845	0,88 [0,39; 1,99] p=0,7511
	Weiblich	5/34 (14,7 %)	NA [NA; NA]	11/76 (14,5 %)	NA [NA; NA]	1,02 [0,32; 3,20] p=0,9747	1,02 [0,38; 2,70] p=0,9745	0,20 % [-14,10 %; 14,50 %] p=0,9746	0,61 [0,19; 1,92] p=0,3970

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	10/52 (19,2 %)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5 %)	NA [NA; NA]	1,82 [0,61; 5,46] p=0,2793	1,67 [0,65; 4,25] p=0,2849	7,70 % [-6,10 %; 21,50 %] p=0,2742	1,17 [0,41; 3,35] p=0,7766
	II	5/26 (19,2 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [10,68; NA]	5,00 [0,89; 27,96] p=0,0494	4,23 [0,88; 20,27] p=0,0711	14,70 % [-1,70 %; 31,00 %] p=0,0784	2,55 [0,49; 13,32] p=0,2666
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	14/56 (25,0 %)	NA [7,66; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00 % [-36,30 %; -13,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9934
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	7/47 (14,9 %)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2 %)	NA [NA; NA]	0,79 [0,26; 2,39] p=0,6744	0,82 [0,32; 2,07] p=0,6733	-3,30 % [-18,60 %; 12,00 %] p=0,6732	0,49 [0,16; 1,49] p=0,2089
	1	8/43 (18,6 %)	NA [NA; NA]	18/130 (13,8 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,57; 3,55] p=0,4504	1,34 [0,63; 2,87] p=0,4450	4,80 % [-8,30 %; 17,80 %] p=0,4751	1,15 [0,50; 2,66] p=0,7377

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 67 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	20/55 (36,4 %)	NA [5,32; NA]	6/67 (9,0 %)	NA [NA; NA]	5,81 [2,13; 15,83] p=0,0002	4,06 [1,75; 9,40] p=0,0011	27,40 % [13,00 %; 41,80 %] p=0,0002	3,51 [1,40; 8,80] p=0,0073

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	6/83 (7,2 %)	NA [NA; NA]	1,67 [0,39; 7,22] p=0,4880	1,60 [0,43; 5,94] p=0,4855	4,30 % [-9,20 %; 17,80 %] p=0,5311	1,36 [0,34; 5,47] p=0,6683
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [0,95; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	2,00 [0,28; 14,53] p=0,4945	1,78 [0,35; 8,96] p=0,4855	9,70 % [-20,50 %; 39,90 %] p=0,5282	1,80 [0,30; 10,85] p=0,5200
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	16/56 (28,6 %)	NA [9,07; NA]	12/98 (12,2 %)	NA [NA; NA]	2,87 [1,24; 6,62] p=0,0118	2,33 [1,19; 4,57] p=0,0135	16,30 % [2,80 %; 29,80 %] p=0,0177	1,95 [0,91; 4,17] p=0,0852
	Weiblich	9/34 (26,5 %)	NA [14,49; NA]	3/76 (3,9 %)	NA [NA; NA]	8,76 [2,20; 34,94] p=0,0005	6,71 [1,94; 23,23] p=0,0027	22,50 % [7,10 %; 38,00 %] p=0,0043	6,08 [1,64; 22,54] p=0,0069
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	12/52 (23,1 %)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5 %)	NA [NA; NA]	1,93 [0,69; 5,37] p=0,2067	1,71 [0,73; 4,01] p=0,2135	9,60 % [-5,10 %; 24,40 %] p=0,2010	1,32 [0,51; 3,42] p=0,5653

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	II	9/26 (34,6 %)	NA [3,32; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	7,24 [1,74; 30,05] p=0,0031	5,08 [1,51; 17,08] p=0,0087	27,80 % [8,10 %; 47,50 %] p=0,0058	3,88 [1,05; 14,36] p=0,0424
	III	4/12 (33,3 %)	5,98 [0,85; NA]	3/56 (5,4 %)	NA [NA; NA]	8,83 [1,66; 46,99] p=0,0041	6,22 [1,60; 24,27] p=0,0085	28,00 % [0,70 %; 55,30 %] p=0,0447	9,27 [2,07; 41,47] p=0,0036
Finanzielle Schwierigkeiten - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	11/47 (23,4 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	6,42 [1,33; 30,87] p=0,0106	5,15 [1,21; 21,94] p=0,0267	18,90 % [5,30 %; 32,40 %] p=0,0065	4,88 [1,08; 22,02] p=0,0392
	1	14/43 (32,6 %)	NA [4,27; NA]	13/130 (10,0 %)	NA [NA; NA]	4,34 [1,84; 10,24] p=0,0004	3,26 [1,66; 6,37] p=0,0006	22,60 % [7,60 %; 37,50 %] p=0,0031	2,89 [1,34; 6,25] p=0,0069
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 68 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	4/67 (6,0 %)	NA [NA; NA]	0,29 [0,03; 2,69] p=0,2517	0,30 [0,04; 2,65] p=0,2811	-4,20 % [-10,80 %; 2,50 %] p=0,2233	0,08 [0,01; 1,24] p=0,0709
	65 - 75 Jahre	1/26 (3,8 %)	NA [NA; NA]	9/83 (10,8 %)	NA [NA; NA]	0,33 [0,04; 2,73] p=0,2830	0,35 [0,05; 2,67] p=0,3142	-7,00 % [-17,00 %; 3,00 %] p=0,1689	0,26 [0,03; 2,04] p=0,1989
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [6,90; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	6,57 [0,52; 83,76] p=0,1136	5,33 [0,55; 51,88] p=0,1492	18,10 % [-10,30 %; 46,40 %] p=0,2113	2,39 [0,15; 38,63] p=0,5395
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	8/98 (8,2 %)	NA [NA; NA]	0,42 [0,09; 2,04] p=0,2675	0,44 [0,10; 1,99] p=0,2846	-4,60 % [-11,90 %; 2,70 %] p=0,2164	0,19 [0,03; 1,21] p=0,0791

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	2/34 (5,9 %)	NA [NA; NA]	6/76 (7,9 %)	NA [NA; NA]	0,73 [0,14; 3,81] p=0,7085	0,74 [0,16; 3,50] p=0,7095	-2,00 % [-12,00 %; 8,00 %] p=0,6922	0,33 [0,05; 2,15] p=0,2446
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	1/47 (2,1 %)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	0,22 [0,02; 2,03] p=0,1474	0,23 [0,03; 2,01] p=0,1860	-7,00 % [-16,40 %; 2,50 %] p=0,1484	0,10 [0,01; 1,15] p=0,0646
	1	3/43 (7,0 %)	NA [NA; NA]	10/130 (7,7 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,24; 3,43] p=0,8777	0,91 [0,26; 3,14] p=0,8777	-0,70 % [-9,60 %; 8,20 %] p=0,8746	0,48 [0,10; 2,20] p=0,3426
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 69 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	9/55 (16,4 %)	NA [NA; NA]	4/67 (6,0 %)	NA [NA; NA]	3,08 [0,89; 10,62] p=0,0652	2,74 [0,89; 8,42] p=0,0783	10,40 % [-0,90 %; 21,70 %] p=0,0715	1,94 [0,58; 6,44] p=0,2806
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	6/83 (7,2 %)	NA [NA; NA]	1,67 [0,39; 7,22] p=0,4880	1,60 [0,43; 5,94] p=0,4855	4,30 % [-9,20 %; 17,80 %] p=0,5311	1,38 [0,34; 5,62] p=0,6511
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [16,30; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	1,38 [0,11; 17,32] p=0,8077	1,33 [0,14; 12,97] p=0,8042	2,80 % [-20,50 %; 26,10 %] p=0,8154	0,71 [0,05; 9,47] p=0,7936
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	9/98 (9,2 %)	NA [NA; NA]	1,41 [0,50; 4,03] p=0,5178	1,36 [0,54; 3,46] p=0,5166	3,30 % [-7,10 %; 13,70 %] p=0,5311	0,95 [0,34; 2,68] p=0,9257
	Weiblich	6/34 (17,6 %)	NA [NA; NA]	3/76 (3,9 %)	NA [NA; NA]	5,21 [1,22; 22,29] p=0,0159	4,47 [1,19; 16,83] p=0,0268	13,70 % [0,20 %; 27,20 %] p=0,0474	3,46 [0,84; 14,24] p=0,0860

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	7/52 (13,5 %)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,46 [0,43; 4,94] p=0,5413	1,40 [0,47; 4,13] p=0,5419	3,80 % [-8,40 %; 16,10 %] p=0,5386	0,86 [0,26; 2,84] p=0,8006
	II	5/26 (19,2 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	3,25 [0,71; 14,95] p=0,1174	2,82 [0,73; 10,85] p=0,1313	12,40 % [-4,50 %; 29,30 %] p=0,1495	2,60 [0,62; 10,91] p=0,1907
	III	1/12 (8,3 %)	NA [0,20; NA]	3/56 (5,4 %)	NA [NA; NA]	1,61 [0,15; 16,92] p=0,6931	1,56 [0,18; 13,70] p=0,6906	3,00 % [-13,70 %; 19,70 %] p=0,7271	1,86 [0,19; 17,89] p=0,5920
Finanzielle Schwierigkeiten - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	6/47 (12,8 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	6,29 [0,73; 54,55] p=0,0619	5,62 [0,70; 44,81] p=0,1034	10,50 % [0,00 %; 21,00 %] p=0,0503	3,59 [0,42; 31,01] p=0,2448
	1	7/43 (16,3 %)	NA [NA; NA]	11/130 (8,5 %)	NA [NA; NA]	2,10 [0,76; 5,82] p=0,1467	1,92 [0,80; 4,65] p=0,1462	7,80 % [-4,20 %; 19,80 %] p=0,2027	1,76 [0,67; 4,60] p=0,2487

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und FunktionsskalenTabelle 70 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	33/55 (60,0 %)	3,35 [1,77; 9,07]	23/67 (34,3 %)	NA [3,19; NA]	2,87 [1,37; 6,00] p=0,0048	1,75 [1,18; 2,60] p=0,0056	25,70 % [8,40 %; 42,90 %] p=0,0035	1,69 [0,98; 2,89] p=0,0569
	65 - 75 Jahre	10/26 (38,5 %)	NA [2,60; NA]	40/83 (48,2 %)	2,10 [1,71; 7,66]	0,67 [0,27; 1,65] p=0,3871	0,80 [0,47; 1,36] p=0,4086	-9,70 % [-31,30 %; 11,80 %] p=0,3766	0,61 [0,30; 1,23] p=0,1661
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [0,26; NA]	8/24 (33,3 %)	NA [1,05; NA]	0,25 [0,03; 2,36] p=0,2087	0,33 [0,05; 2,30] p=0,2652	-22,20 % [-50,10 %; 5,70 %] p=0,1182	0,31 [0,04; 2,51] p=0,2743
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	28/56 (50,0 %)	3,29 [1,87; 19,88]	38/98 (38,8 %)	7,20 [2,76; NA]	1,58 [0,81; 3,06] p=0,1771	1,29 [0,90; 1,85] p=0,1678	11,20 % [-5,00 %; 27,50 %] p=0,1762	1,23 [0,75; 2,02] p=0,4100

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	16/34 (47,1 %)	11,60 [1,91; NA]	33/76 (43,4 %)	4,04 [1,91; NA]	1,16 [0,51; 2,61] p=0,7240	1,08 [0,70; 1,68] p=0,7196	3,60 % [-16,50 %; 23,80 %] p=0,7233	0,83 [0,45; 1,52] p=0,5498
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	26/52 (50,0 %)	9,89 [2,60; NA]	21/52 (40,4 %)	6,47 [1,87; NA]	1,48 [0,68; 3,21] p=0,3269	1,24 [0,81; 1,90] p=0,3277	9,60 % [-9,40 %; 28,70 %] p=0,3223	0,96 [0,54; 1,74] p=0,9064
	II	12/26 (46,2 %)	3,35 [0,92; NA]	16/44 (36,4 %)	4,67 [1,22; NA]	1,50 [0,56; 4,02] p=0,4225	1,27 [0,72; 2,25] p=0,4125	9,80 % [-14,10 %; 33,60 %] p=0,4212	1,07 [0,50; 2,27] p=0,8650
	III	6/12 (50,0 %)	2,56 [0,89; NA]	25/56 (44,6 %)	3,25 [1,87; NA]	1,24 [0,36; 4,32] p=0,7371	1,12 [0,59; 2,12] p=0,7271	5,40 % [-25,80 %; 36,50 %] p=0,7360	1,27 [0,52; 3,10] p=0,6005
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	22/47 (46,8 %)	11,60 [2,60; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [NA; NA]	3,42 [1,35; 8,67] p=0,0084	2,29 [1,19; 4,42] p=0,0136	26,40 % [7,80 %; 44,90 %] p=0,0055	2,29 [1,05; 4,97] p=0,0374

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	22/43 (51,2 %)	3,55 [1,91; 18,92]	62/130 (47,7 %)	3,09 [1,91; 4,67]	1,15 [0,58; 2,29] p=0,6939	1,07 [0,76; 1,51] p=0,6882	3,50 % [-13,80 %; 20,70 %] p=0,6930	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7426
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 71 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	26/55 (47,3 %)	10,71 [1,84; NA]	32/67 (47,8 %)	4,76 [2,79; 7,42]	0,98 [0,48; 2,00] p=0,9573	0,99 [0,68; 1,44] p=0,9571	-0,50 % [-18,30 %; 17,30 %] p=0,9571	0,83 [0,49; 1,41] p=0,4922
	65 - 75 Jahre	15/26 (57,7 %)	0,95 [0,26; 3,29]	35/83 (42,2 %)	5,58 [3,25; NA]	1,87 [0,77; 4,56] p=0,1676	1,37 [0,90; 2,07] p=0,1383	15,50 % [-6,20 %; 37,30 %] p=0,1620	1,99 [1,08; 3,65] p=0,0269
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	0,95 [0,23; NA]	12/24 (50,0 %)	2,17 [0,30; NA]	0,80 [0,17; 3,73] p=0,7794	0,89 [0,39; 2,04] p=0,7816	-5,60 % [-43,70 %; 32,60 %] p=0,7752	1,09 [0,35; 3,40] p=0,8761
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	27/56 (48,2 %)	4,21 [0,95; NA]	46/98 (46,9 %)	4,60 [2,89; 7,16]	1,05 [0,55; 2,03] p=0,8792	1,03 [0,73; 1,45] p=0,8784	1,30 % [-15,10 %; 17,70 %] p=0,8788	0,99 [0,61; 1,61] p=0,9820
	Weiblich	18/34 (52,9 %)	0,95 [0,85; NA]	33/76 (43,4 %)	7,26 [2,79; 13,37]	1,47 [0,65; 3,30] p=0,3570	1,22 [0,81; 1,83] p=0,3407	9,50 % [-10,60 %; 29,70 %] p=0,3542	1,36 [0,76; 2,44] p=0,3003

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	29/52 (55,8 %)	2,58 [0,92; 16,23]	24/52 (46,2 %)	5,09 [2,79; NA]	1,47 [0,68; 3,19] p=0,3290	1,21 [0,83; 1,77] p=0,3296	9,60 % [-9,50 %; 28,70 %] p=0,3245	1,22 [0,71; 2,12] p=0,4739
	II	12/26 (46,2 %)	2,43 [0,23; NA]	18/44 (40,9 %)	4,67 [1,91; 13,37]	1,24 [0,47; 3,29] p=0,6706	1,13 [0,65; 1,95] p=0,6652	5,20 % [-18,80 %; 29,30 %] p=0,6690	1,05 [0,50; 2,20] p=0,8998
	III	4/12 (33,3 %)	NA [0,26; NA]	24/56 (42,9 %)	7,36 [3,25; NA]	0,67 [0,18; 2,48] p=0,5459	0,78 [0,33; 1,83] p=0,5647	-9,50 % [-39,20 %; 20,10 %] p=0,5290	1,04 [0,36; 3,01] p=0,9385
Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	27/47 (57,4 %)	1,86 [0,92; 16,23]	28/44 (63,6 %)	2,79 [0,95; 3,75]	0,77 [0,33; 1,79] p=0,5484	0,90 [0,65; 1,26] p=0,5462	-6,20 % [-26,20 %; 13,90 %] p=0,5451	0,84 [0,49; 1,44] p=0,5353
	1	18/43 (41,9 %)	12,71 [0,30; NA]	51/130 (39,2 %)	7,42 [4,67; NA]	1,11 [0,55; 2,25] p=0,7608	1,07 [0,71; 1,61] p=0,7577	2,60 % [-14,30 %; 19,60 %] p=0,7613	1,11 [0,64; 1,93] p=0,7034

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 72 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	26/55 (47,3 %)	9,76 [3,29; NA]	18/67 (26,9 %)	NA [5,58; NA]	2,44 [1,15; 5,20] p=0,0200	1,76 [1,08; 2,85] p=0,0220	20,40 % [3,50 %; 37,30 %] p=0,0182	1,42 [0,78; 2,61] p=0,2543

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	8/26 (30,8 %)	NA [6,08; NA]	28/83 (33,7 %)	11,99 [3,71; NA]	0,87 [0,34; 2,25] p=0,7800	0,91 [0,48; 1,75] p=0,7816	-3,00 % [-23,40 %; 17,50 %] p=0,7762	0,54 [0,23; 1,25] p=0,1499
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [0,89; NA]	6/24 (25,0 %)	NA [4,50; NA]	0,38 [0,04; 3,65] p=0,3920	0,44 [0,06; 3,20] p=0,4206	-13,90 % [-40,80 %; 13,00 %] p=0,3109	0,40 [0,05; 3,35] p=0,3998
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	23/56 (41,1 %)	19,15 [3,32; NA]	28/98 (28,6 %)	NA [5,85; NA]	1,74 [0,87; 3,47] p=0,1140	1,44 [0,92; 2,24] p=0,1085	12,50 % [-3,20 %; 28,20 %] p=0,1183	1,22 [0,69; 2,15] p=0,4853
	Weiblich	12/34 (35,3 %)	NA [12,68; NA]	24/76 (31,6 %)	NA [4,86; NA]	1,18 [0,50; 2,77] p=0,7025	1,12 [0,64; 1,96] p=0,6985	3,70 % [-15,40 %; 22,90 %] p=0,7040	0,69 [0,34; 1,40] p=0,3067
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	20/52 (38,5 %)	23,72 [8,57; NA]	14/52 (26,9 %)	NA [3,71; NA]	1,70 [0,74; 3,89] p=0,2120	1,43 [0,81; 2,51] p=0,2156	11,50 % [-6,40 %; 29,40 %] p=0,2063	0,97 [0,48; 1,96] p=0,9262

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	11/26 (42,3 %)	9,76 [1,94; NA]	15/44 (34,1 %)	5,09 [3,06; NA]	1,42 [0,52; 3,84] p=0,4949	1,24 [0,68; 2,28] p=0,4867	8,20 % [-15,40 %; 31,80 %] p=0,4949	0,80 [0,36; 1,75] p=0,5727
	III	4/12 (33,3 %)	NA [1,81; NA]	18/56 (32,1 %)	NA [3,68; NA]	1,06 [0,28; 3,97] p=0,9367	1,04 [0,43; 2,52] p=0,9359	1,20 % [-28,20 %; 30,50 %] p=0,9366	1,11 [0,38; 3,28] p=0,8505
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	17/47 (36,2 %)	NA [12,68; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [NA; NA]	3,59 [1,26; 10,22] p=0,0140	2,65 [1,15; 6,11] p=0,0220	22,50 % [5,50 %; 39,60 %] p=0,0097	2,11 [0,82; 5,43] p=0,1228
	1	18/43 (41,9 %)	9,76 [5,16; NA]	46/130 (35,4 %)	5,85 [3,94; NA]	1,31 [0,65; 2,66] p=0,4471	1,18 [0,78; 1,80] p=0,4350	6,50 % [-10,40 %; 23,40 %] p=0,4521	0,89 [0,51; 1,55] p=0,6759
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 73 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	14/55 (25,5 %)	NA [NA; NA]	17/67 (25,4 %)	15,28 [9,23; NA]	1,00 [0,44; 2,28] p=0,9918	1,00 [0,55; 1,85] p=0,9918	0,10 % [-15,40 %; 15,60 %] p=0,9918	0,78 [0,38; 1,58] p=0,4852
	65 - 75 Jahre	8/26 (30,8 %)	NA [4,11; NA]	23/83 (27,7 %)	14,26 [9,23; NA]	1,16 [0,44; 3,03] p=0,7640	1,11 [0,57; 2,18] p=0,7605	3,10 % [-17,10 %; 23,20 %] p=0,7665	0,79 [0,34; 1,86] p=0,5944
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,92; NA]	10/24 (41,7 %)	7,62 [2,79; NA]	0,70 [0,14; 3,49] p=0,6674	0,80 [0,28; 2,26] p=0,6735	-8,30 % [-44,90 %; 28,20 %] p=0,6552	0,81 [0,22; 2,97] p=0,7514
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	12/56 (21,4 %)	NA [NA; NA]	28/98 (28,6 %)	13,34 [7,62; NA]	0,68 [0,31; 1,48] p=0,3324	0,75 [0,41; 1,35] p=0,3402	-7,10 % [-21,10 %; 6,80 %] p=0,3167	0,60 [0,30; 1,18] p=0,1378

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	13/34 (38,2 %)	NA [3,25; NA]	22/76 (28,9 %)	14,26 [10,68; NA]	1,52 [0,65; 3,56] p=0,3360	1,32 [0,76; 2,30] p=0,3246	9,30 % [-10,00 %; 28,50 %] p=0,3445	0,99 [0,49; 2,02] p=0,9890
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	16/52 (30,8 %)	NA [10,58; NA]	12/52 (23,1 %)	NA [11,34; NA]	1,48 [0,62; 3,55] p=0,3788	1,33 [0,70; 2,53] p=0,3800	7,70 % [-9,30 %; 24,70 %] p=0,3747	1,19 [0,56; 2,51] p=0,6544
	II	6/26 (23,1 %)	NA [21,52; NA]	12/44 (27,3 %)	10,68 [5,58; NA]	0,80 [0,26; 2,47] p=0,7000	0,85 [0,36; 1,98] p=0,7006	-4,20 % [-25,10 %; 16,70 %] p=0,6935	0,43 [0,15; 1,24] p=0,1163
	III	3/12 (25,0 %)	NA [0,85; NA]	17/56 (30,4 %)	12,42 [8,28; NA]	0,77 [0,18; 3,18] p=0,7137	0,82 [0,29; 2,37] p=0,7189	-5,40 % [-32,70 %; 21,90 %] p=0,7005	0,98 [0,29; 3,33] p=0,9694
Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	16/47 (34,0 %)	NA [10,58; NA]	20/44 (45,5 %)	7,16 [4,04; 15,28]	0,62 [0,27; 1,44] p=0,2685	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2693	-11,40 % [-31,40 %; 8,60 %] p=0,2634	0,60 [0,31; 1,16] p=0,1309

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	9/43 (20,9 %)	NA [NA; NA]	30/130 (23,1 %)	NA [10,68; NA]	0,88 [0,38; 2,04] p=0,7709	0,91 [0,47; 1,75] p=0,7719	-2,10 % [-16,30 %; 12,00 %] p=0,7662	0,66 [0,30; 1,45] p=0,3024

a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Tabelle 74 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	14/55 (25,5 %)	NA [18,14; NA]	7/67 (10,4 %)	NA [NA; NA]	2,93 [1,09; 7,88] p=0,0296	2,44 [1,06; 5,61] p=0,0364	15,00 % [1,40 %; 28,70 %] p=0,0311	1,82 [0,73; 4,56] p=0,2015
	65 - 75 Jahre	4/26 (15,4 %)	NA [22,80; NA]	14/83 (16,9 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,27; 3,01] p=0,8596	0,91 [0,33; 2,53] p=0,8597	-1,50 % [-17,50 %; 14,60 %] p=0,8562	0,52 [0,15; 1,83] p=0,3090
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [0,20; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [4,80; NA]	0,63 [0,06; 6,49] p=0,6963	0,67 [0,09; 5,19] p=0,6987	-5,60 % [-30,90 %; 19,80 %] p=0,6678	0,64 [0,07; 5,75] p=0,6908
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	11/56 (19,6 %)	NA [NA; NA]	16/98 (16,3 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,54; 2,93] p=0,6038	1,20 [0,60; 2,41] p=0,6014	3,30 % [-9,40 %; 16,00 %] p=0,6094	0,79 [0,35; 1,79] p=0,5751
	Weiblich	8/34 (23,5 %)	NA [NA; NA]	9/76 (11,8 %)	NA [NA; NA]	2,29 [0,80; 6,58] p=0,1188	1,99 [0,84; 4,71] p=0,1186	11,70 % [-4,30 %; 27,70 %] p=0,1523	1,56 [0,60; 4,07] p=0,3615

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	10/52 (19,2 %)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5 %)	NA [NA; NA]	1,53 [0,53; 4,39] p=0,4285	1,43 [0,59; 3,46] p=0,4301	5,80 % [-8,40 %; 19,90 %] p=0,4249	1,05 [0,39; 2,83] p=0,9171
	II	6/26 (23,1 %)	NA [18,14; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [13,80; NA]	1,59 [0,47; 5,36] p=0,4594	1,45 [0,55; 3,85] p=0,4554	7,20 % [-12,30 %; 26,60 %] p=0,4706	0,78 [0,25; 2,47] p=0,6780
	III	3/12 (25,0 %)	NA [0,95; NA]	9/56 (16,1 %)	NA [NA; NA]	1,74 [0,39; 7,71] p=0,4649	1,56 [0,49; 4,90] p=0,4508	8,90 % [-17,40 %; 35,20 %] p=0,5061	1,68 [0,45; 6,20] p=0,4388
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	9/47 (19,1 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	4,97 [1,01; 24,48] p=0,0337	4,21 [0,96; 18,43] p=0,0562	14,60 % [1,80 %; 27,40 %] p=0,0256	3,07 [0,64; 14,63] p=0,1597
	1	10/43 (23,3 %)	NA [13,50; NA]	23/130 (17,7 %)	NA [NA; NA]	1,41 [0,61; 3,26] p=0,4222	1,31 [0,68; 2,54] p=0,4150	5,60 % [-8,70 %; 19,80 %] p=0,4435	1,03 [0,48; 2,18] p=0,9439

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 75 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	10/67 (14,9 %)	NA [14,88; NA]	0,21 [0,04; 1,03] p=0,0380	0,24 [0,06; 1,07] p=0,0607	-11,30 % [-21,20 %; -1,40 %] p=0,0249	0,10 [0,02; 0,54] p=0,0075

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	1/26 (3,8 %)	NA [NA; NA]	11/83 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,13] p=0,1832	0,29 [0,04; 2,14] p=0,2252	-9,40 % [-19,80 %; 1,00 %] p=0,0758	NA [NA; NA] p=0,9928
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [0,16; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [4,96; NA]	0,47 [0,05; 4,74] p=0,5254	0,53 [0,07; 3,96] p=0,5390	-9,70 % [-35,90 %; 16,50 %] p=0,4667	0,53 [0,06; 4,57] p=0,5657
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	17/98 (17,3 %)	NA [NA; NA]	0,18 [0,04; 0,80] p=0,0127	0,21 [0,05; 0,86] p=0,0301	-13,80 % [-22,70 %; -4,80 %] p=0,0025	0,07 [0,01; 0,55] p=0,0109
	Weiblich	2/34 (5,9 %)	NA [NA; NA]	9/76 (11,8 %)	NA [NA; NA]	0,47 [0,10; 2,28] p=0,3378	0,50 [0,11; 2,18] p=0,3534	-6,00 % [-16,70 %; 4,80 %] p=0,2767	0,23 [0,04; 1,24] p=0,0883
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	4/52 (7,7 %)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,24; 4,23] p=1,0000	1,00 [0,26; 3,79] p=1,0000	0,00 % [-10,20 %; 10,20 %] p=1,0000	0,40 [0,08; 2,09] p=0,2778

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	0/26 (0,0 %)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [9,69; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-15,90 % [-26,70 %; -5,10 %] p=0,0039	NA [NA; NA] p=0,9957
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	10/56 (17,9 %)	NA [14,88; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-17,90 % [-27,90 %; -7,80 %] p=0,0005	NA [NA; NA] p=0,9946
Allgemeiner Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	11/44 (25,0 %)	NA [14,29; NA]	0,20 [0,05; 0,79] p=0,0144	0,26 [0,08; 0,85] p=0,0268	-18,60 % [-33,20 %; -4,00 %] p=0,0123	0,09 [0,02; 0,45] p=0,0032
	1	1/43 (2,3 %)	NA [NA; NA]	15/130 (11,5 %)	NA [NA; NA]	0,18 [0,02; 1,43] p=0,0715	0,20 [0,03; 1,48] p=0,1155	-9,20 % [-16,30 %; -2,10 %] p=0,0110	0,15 [0,02; 1,14] p=0,0668
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 76 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	22/55 (40,0 %)	15,93 [5,36; NA]	26/67 (38,8 %)	6,50 [1,87; NA]	1,05 [0,51; 2,18] p=0,8936	1,03 [0,66; 1,60] p=0,8930	1,20 % [-16,20 %; 18,60 %] p=0,8932	0,73 [0,41; 1,29] p=0,2800
	65 - 75 Jahre	10/26 (38,5 %)	NA [1,84; NA]	34/83 (41,0 %)	5,78 [2,56; NA]	0,90 [0,36; 2,22] p=0,8213	0,94 [0,54; 1,63] p=0,8224	-2,50 % [-24,00 %; 19,00 %] p=0,8194	0,72 [0,35; 1,48] p=0,3768
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	8/24 (33,3 %)	NA [1,87; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30 % [-52,20 %; -14,50 %] p=0,0005	NA [NA; NA] p=0,9960
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	16/56 (28,6 %)	NA [9,76; NA]	34/98 (34,7 %)	NA [3,02; NA]	0,75 [0,37; 1,54] p=0,4366	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4423	-6,10 % [-21,20 %; 9,00 %] p=0,4276	0,65 [0,35; 1,18] p=0,1529

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	Weiblich	16/34 (47,1 %)	10,64 [3,25; NA]	34/76 (44,7 %)	5,16 [2,10; 13,60]	1,10 [0,49; 2,47] p=0,8220	1,05 [0,68; 1,63] p=0,8198	2,30 % [-17,80 %; 22,50 %] p=0,8214	0,72 [0,39; 1,31] p=0,2797
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	13/52 (25,0 %)	NA [NA; NA]	21/52 (40,4 %)	5,78 [1,05; NA]	0,49 [0,21; 1,14] p=0,0961	0,62 [0,35; 1,10] p=0,1021	-15,40 % [-33,20 %; 2,40 %] p=0,0900	0,39 [0,19; 0,79] p=0,0092
	II	11/26 (42,3 %)	10,64 [1,84; NA]	11/44 (25,0 %)	6,50 [3,81; NA]	2,20 [0,78; 6,19] p=0,1346	1,69 [0,86; 3,34] p=0,1298	17,30 % [-5,60 %; 40,20 %] p=0,1385	1,06 [0,45; 2,50] p=0,8990
	III	8/12 (66,7 %)	2,00 [0,23; 4,17]	26/56 (46,4 %)	3,71 [1,64; NA]	2,31 [0,62; 8,55] p=0,2066	1,44 [0,88; 2,34] p=0,1471	20,20 % [-9,50 %; 49,90 %] p=0,1817	1,96 [0,88; 4,36] p=0,0981
Physische Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	12/47 (25,5 %)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2 %)	NA [NA; NA]	1,54 [0,56; 4,23] p=0,4001	1,40 [0,63; 3,11] p=0,4023	7,40 % [-9,50 %; 24,20 %] p=0,3937	1,19 [0,49; 2,92] p=0,7019

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	20/43 (46,5 %)	9,76 [1,84; NA]	60/130 (46,2 %)	3,71 [2,14; 5,95]	1,01 [0,51; 2,02] p=0,9676	1,01 [0,70; 1,46] p=0,9674	0,40 % [-16,80 %; 17,60 %] p=0,9675	0,78 [0,46; 1,31] p=0,3432
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 77 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	32/55 (58,2 %)	1,87 [0,30; 12,71]	31/67 (46,3 %)	3,84 [2,37; 7,36]	1,62 [0,79; 3,32] p=0,1920	1,26 [0,89; 1,77] p=0,1888	11,90 % [-5,80 %; 29,60 %] p=0,1865	1,16 [0,70; 1,91] p=0,5724
	65 - 75 Jahre	14/26 (53,8 %)	2,56 [0,26; NA]	33/83 (39,8 %)	12,22 [4,14; 16,13]	1,77 [0,73; 4,29] p=0,2077	1,35 [0,87; 2,11] p=0,1802	14,10 % [-7,80 %; 36,00 %] p=0,2066	1,48 [0,77; 2,84] p=0,2431
	> 75 Jahre	6/9 (66,7 %)	3,22 [0,23; NA]	13/24 (54,2 %)	2,10 [0,95; NA]	1,69 [0,34; 8,40] p=0,5240	1,23 [0,68; 2,22] p=0,4908	12,50 % [-24,20 %; 49,20 %] p=0,5042	1,08 [0,38; 3,05] p=0,8848
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	33/56 (58,9 %)	1,86 [0,26; 4,21]	42/98 (42,9 %)	6,04 [3,25; 13,93]	1,91 [0,98; 3,72] p=0,0557	1,38 [1,00; 1,89] p=0,0485	16,10 % [-0,10 %; 32,30 %] p=0,0517	1,61 [1,02; 2,55] p=0,0402
	Weiblich	19/34 (55,9 %)	10,81 [0,26; 28,16]	35/76 (46,1 %)	5,55 [2,76; 10,45]	1,48 [0,66; 3,35] p=0,3428	1,21 [0,82; 1,78] p=0,3250	9,80 % [-10,30 %; 29,90 %] p=0,3379	0,93 [0,51; 1,70] p=0,8201

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	29/52 (55,8 %)	3,30 [0,92; 14,52]	21/52 (40,4 %)	10,45 [3,84; NA]	1,86 [0,85; 4,05] p=0,1182	1,38 [0,92; 2,08] p=0,1223	15,40 % [-3,60 %; 34,40 %] p=0,1120	1,35 [0,77; 2,39] p=0,2993
	II	16/26 (61,5 %)	2,20 [0,26; 21,19]	20/44 (45,5 %)	3,25 [1,91; 9,76]	1,92 [0,71; 5,16] p=0,1965	1,35 [0,87; 2,11] p=0,1811	16,10 % [-7,70 %; 39,90 %] p=0,1852	1,14 [0,57; 2,28] p=0,7104
	III	7/12 (58,3 %)	0,26 [0,23; NA]	30/56 (53,6 %)	3,71 [1,87; 7,36]	1,21 [0,34; 4,29] p=0,7654	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7558	4,80 % [-26,00 %; 35,60 %] p=0,7619	1,51 [0,66; 3,46] p=0,3255
Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	31/47 (66,0 %)	1,87 [0,92; 10,81]	23/44 (52,3 %)	3,71 [1,61; 12,22]	1,77 [0,76; 4,12] p=0,1866	1,26 [0,89; 1,79] p=0,1918	13,70 % [-6,30 %; 33,70 %] p=0,1806	1,10 [0,64; 1,91] p=0,7281
	1	21/43 (48,8 %)	3,22 [0,26; 28,16]	54/130 (41,5 %)	7,03 [4,14; 13,93]	1,34 [0,67; 2,68] p=0,4038	1,18 [0,81; 1,70] p=0,3882	7,30 % [-9,90 %; 24,50 %] p=0,4049	1,35 [0,81; 2,26] p=0,2569

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 78 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	18/55 (32,7 %)	NA [10,12; NA]	15/67 (22,4 %)	NA [7,20; NA]	1,69 [0,75; 3,77] p=0,2027	1,46 [0,81; 2,62] p=0,2034	10,30 % [-5,60 %; 26,30 %] p=0,2030	0,99 [0,49; 1,99] p=0,9775

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	65 - 75 Jahre	7/26 (26,9 %)	NA [7,16; NA]	20/83 (24,1 %)	NA [9,86; NA]	1,16 [0,43; 3,16] p=0,7718	1,12 [0,53; 2,34] p=0,7688	2,80 % [-16,50 %; 22,20 %] p=0,7749	0,85 [0,35; 2,03] p=0,7133
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [7,69; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,80 % [-37,10 %; -4,60 %] p=0,0120	NA [NA; NA] p=0,9967
Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	13/56 (23,2 %)	NA [19,88; NA]	23/98 (23,5 %)	15,74 [9,86; NA]	0,99 [0,45; 2,14] p=0,9714	0,99 [0,55; 1,79] p=0,9713	-0,30 % [-14,10 %; 13,60 %] p=0,9713	0,70 [0,34; 1,41] p=0,3156
	Weiblich	12/34 (35,3 %)	NA [9,96; NA]	17/76 (22,4 %)	NA [6,83; NA]	1,89 [0,78; 4,59] p=0,1570	1,58 [0,85; 2,93] p=0,1484	12,90 % [-5,70 %; 31,50 %] p=0,1731	1,07 [0,51; 2,27] p=0,8521
Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	12/52 (23,1 %)	NA [NA; NA]	18/52 (34,6 %)	12,95 [6,47; NA]	0,57 [0,24; 1,34] p=0,1962	0,67 [0,36; 1,24] p=0,2007	-11,50 % [-28,80 %; 5,70 %] p=0,1904	0,40 [0,18; 0,85] p=0,0167

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	8/26 (30,8 %)	NA [9,76; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [7,42; NA]	2,81 [0,85; 9,33] p=0,0856	2,26 [0,88; 5,78] p=0,0901	17,10 % [-3,30 %; 37,60 %] p=0,1003	1,23 [0,42; 3,61] p=0,7084
	III	5/12 (41,7 %)	3,25 [0,99; NA]	12/56 (21,4 %)	NA [12,68; NA]	2,62 [0,70; 9,74] p=0,1447	1,94 [0,84; 4,49] p=0,1192	20,20 % [-9,70 %; 50,10 %] p=0,1845	2,84 [0,99; 8,16] p=0,0528
Physische Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	9/47 (19,1 %)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	2,37 [0,67; 8,34] p=0,1730	2,11 [0,70; 6,35] p=0,1859	10,10 % [-4,00 %; 24,20 %] p=0,1619	1,80 [0,55; 5,84] p=0,3289
	1	16/43 (37,2 %)	19,88 [3,55; NA]	36/130 (27,7 %)	12,95 [7,20; NA]	1,55 [0,75; 3,20] p=0,2394	1,34 [0,83; 2,17] p=0,2252	9,50 % [-6,90 %; 25,90 %] p=0,2544	0,95 [0,51; 1,75] p=0,8634
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 79 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	16/55 (29,1 %)	NA [23,06; NA]	18/67 (26,9 %)	NA [6,96; NA]	1,12 [0,51; 2,47] p=0,7859	1,08 [0,61; 1,92] p=0,7848	2,20 % [-13,80 %; 18,20 %] p=0,7855	0,74 [0,36; 1,50] p=0,3997
	65 - 75 Jahre	7/26 (26,9 %)	NA [4,17; NA]	14/83 (16,9 %)	NA [NA; NA]	1,82 [0,64; 5,14] p=0,2588	1,60 [0,72; 3,53] p=0,2479	10,10 % [-8,80 %; 28,90 %] p=0,2959	1,47 [0,59; 3,65] p=0,4052
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	4,37 [0,95; NA]	7/24 (29,2 %)	NA [3,02; NA]	1,94 [0,40; 9,45] p=0,4142	1,52 [0,58; 3,98] p=0,3900	15,30 % [-21,90 %; 52,50 %] p=0,4210	1,76 [0,51; 6,01] p=0,3694
Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	16/56 (28,6 %)	NA [19,15; NA]	20/98 (20,4 %)	NA [11,47; NA]	1,56 [0,73; 3,33] p=0,2511	1,40 [0,79; 2,47] p=0,2469	8,20 % [-6,10 %; 22,40 %] p=0,2622	1,12 [0,57; 2,21] p=0,7442

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	11/34 (32,4 %)	NA [2,66; NA]	19/76 (25,0 %)	NA [9,63; NA]	1,44 [0,59; 3,48] p=0,4257	1,29 [0,69; 2,41] p=0,4171	7,40 % [-11,10 %; 25,80 %] p=0,4358	1,06 [0,49; 2,28] p=0,8823
Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	17/52 (32,7 %)	NA [5,03; NA]	7/52 (13,5 %)	NA [NA; NA]	3,12 [1,17; 8,36] p=0,0205	2,43 [1,10; 5,36] p=0,0281	19,20 % [3,50 %; 35,00 %] p=0,0168	2,08 [0,85; 5,09] p=0,1104
	II	9/26 (34,6 %)	NA [2,53; NA]	13/44 (29,5 %)	7,26 [3,68; NA]	1,26 [0,45; 3,56] p=0,6611	1,17 [0,58; 2,35] p=0,6566	5,10 % [-17,60 %; 27,80 %] p=0,6618	0,78 [0,33; 1,85] p=0,5689
	III	1/12 (8,3 %)	NA [0,85; NA]	14/56 (25,0 %)	NA [6,77; NA]	0,27 [0,03; 2,31] p=0,2097	0,33 [0,05; 2,30] p=0,2647	-16,70 % [-36,00 %; 2,70 %] p=0,0908	0,33 [0,04; 2,54] p=0,2887
Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	13/47 (27,7 %)	NA [23,92; NA]	18/44 (40,9 %)	8,48 [5,22; NA]	0,55 [0,23; 1,33] p=0,1850	0,68 [0,38; 1,21] p=0,1882	-13,20 % [-32,60 %; 6,10 %] p=0,1797	0,51 [0,25; 1,06] p=0,0722

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	14/43 (32,6 %)	NA [3,35; NA]	21/130 (16,2 %)	NA [NA; NA]	2,51 [1,14; 5,52] p=0,0206	2,02 [1,13; 3,61] p=0,0182	16,40 % [1,00 %; 31,80 %] p=0,0364	1,81 [0,90; 3,65] p=0,0961
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 80 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	9/55 (16,4 %)	NA [NA; NA]	10/67 (14,9 %)	18,63 [14,69; NA]	1,11 [0,42; 2,97] p=0,8281	1,10 [0,48; 2,51] p=0,8274	1,40 % [-11,50 %; 14,40 %] p=0,8280	0,56 [0,21; 1,46] p=0,2328
	65 - 75 Jahre	5/26 (19,2 %)	NA [25,33; NA]	5/83 (6,0 %)	NA [NA; NA]	3,71 [0,98; 14,04] p=0,0427	3,19 [1,00; 10,17] p=0,0496	13,20 % [-2,80 %; 29,20 %] p=0,1055	2,09 [0,56; 7,86] p=0,2759
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [7,69; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p=0,1396	NA [NA; NA] p=0,9979
Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	8/98 (8,2 %)	NA [18,63; NA]	1,61 [0,55; 4,70] p=0,3841	1,53 [0,59; 4,00] p=0,3842	4,30 % [-5,90 %; 14,60 %] p=0,4055	0,82 [0,28; 2,42] p=0,7256
	Weiblich	7/34 (20,6 %)	NA [25,33; NA]	9/76 (11,8 %)	NA [NA; NA]	1,93 [0,65; 5,71] p=0,2314	1,74 [0,71; 4,28] p=0,2290	8,70 % [-6,70 %; 24,20 %] p=0,2660	1,04 [0,36; 2,97] p=0,9410

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	8/52 (15,4 %)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4 %)	18,63 [14,69; 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	0,42 [0,14; 1,27] p=0,1240
	II	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	5,61 [0,55; 57,02] p=0,1091	5,08 [0,56; 46,31] p=0,1497	9,30 % [-3,80 %; 22,30 %] p=0,1639	2,90 [0,30; 28,23] p=0,3599
	III	3/12 (25,0 %)	NA [0,20; NA]	6/56 (10,7 %)	NA [NA; NA]	2,78 [0,58; 13,18] p=0,1884	2,33 [0,68; 8,04] p=0,1797	14,30 % [-11,50 %; 40,10 %] p=0,2779	2,88 [0,72; 11,53] p=0,1348
Physische Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	4/47 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,50 % [0,50 %; 16,50 %] p=0,0365	NA [NA; NA] NA
	1	10/43 (23,3 %)	NA [18,89; NA]	17/130 (13,1 %)	NA [18,63; NA]	2,01 [0,84; 4,82] p=0,1119	1,78 [0,88; 3,58] p=0,1074	10,20 % [-3,70 %; 24,10 %] p=0,1510	1,04 [0,45; 2,41] p=0,9199

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 81 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	15/67 (22,4 %)	18,53 [10,38; NA]	0,42 [0,15; 1,18] p=0,0960	0,49 [0,20; 1,17] p=0,1081	-11,50 % [-24,40 %; 1,50 %] p=0,0821	0,23 [0,08; 0,66] p=0,0061

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	10/83 (12,0 %)	NA [NA; NA]	0,61 [0,12; 2,97] p=0,5377	0,64 [0,15; 2,73] p=0,5450	-4,40 % [-16,80 %; 8,10 %] p=0,4914	0,26 [0,03; 2,05] p=0,2014
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [13,57; NA]	6/24 (25,0 %)	NA [2,96; NA]	0,86 [0,14; 5,31] p=0,8703	0,89 [0,22; 3,62] p=0,8695	-2,80 % [-35,00 %; 29,40 %] p=0,8658	0,45 [0,08; 2,41] p=0,3486
Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	17/98 (17,3 %)	NA [18,53; NA]	0,68 [0,26; 1,76] p=0,4265	0,72 [0,32; 1,63] p=0,4316	-4,80 % [-16,30 %; 6,60 %] p=0,4069	0,36 [0,14; 0,94] p=0,0366
	Weiblich	3/34 (8,8 %)	NA [NA; NA]	14/76 (18,4 %)	NA [NA; NA]	0,43 [0,12; 1,60] p=0,2002	0,48 [0,15; 1,56] p=0,2213	-9,60 % [-22,50 %; 3,30 %] p=0,1453	0,26 [0,06; 1,01] p=0,0510
Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	7/52 (13,5 %)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5 %)	NA [18,53; NA]	1,00 [0,32; 3,08] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,65] p=1,0000	0,00 % [-13,10 %; 13,10 %] p=1,0000	0,48 [0,15; 1,57] p=0,2269

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	12/44 (27,3 %)	9,69 [4,60; NA]	0,35 [0,09; 1,37] p=0,1238	0,42 [0,13; 1,36] p=0,1491	-15,70 % [-33,70 %; 2,30 %] p=0,0866	0,18 [0,05; 0,68] p=0,0115
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3 %)	NA [14,88; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-14,30 % [-23,50 %; -5,10 %] p=0,0022	NA [NA; NA] p=0,9951
Physische Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	4/47 (8,5 %)	NA [NA; NA]	15/44 (34,1 %)	18,53 [5,49; NA]	0,18 [0,05; 0,60] p=0,0028	0,25 [0,09; 0,69] p=0,0079	-25,60 % [-41,70 %; -9,50 %] p=0,0019	0,11 [0,03; 0,40] p=0,0008
	1	6/43 (14,0 %)	NA [NA; NA]	16/130 (12,3 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,42; 3,17] p=0,7795	1,13 [0,47; 2,71] p=0,7780	1,60 % [-10,20 %; 13,40 %] p=0,7845	0,60 [0,21; 1,69] p=0,3342
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 82 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	25/55 (45,5 %)	8,05 [2,60; NA]	21/67 (31,3 %)	NA [2,53; NA]	1,82 [0,87; 3,83] p=0,1110	1,45 [0,92; 2,29] p=0,1114	14,10 % [-3,10 %; 31,30 %] p=0,1083	1,25 [0,70; 2,24] p=0,4535
	65 - 75 Jahre	8/26 (30,8 %)	NA [0,99; NA]	36/83 (43,4 %)	4,76 [2,14; 13,60]	0,58 [0,23; 1,48] p=0,2552	0,71 [0,38; 1,33] p=0,2830	-12,60 % [-33,30 %; 8,10 %] p=0,2326	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1296
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [2,56; NA]	10/24 (41,7 %)	5,03 [1,05; NA]	0,17 [0,02; 1,63] p=0,1025	0,27 [0,04; 1,80] p=0,1744	-30,60 % [-59,00 %; -2,10 %] p=0,0354	0,20 [0,03; 1,57] p=0,1263
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	19/56 (33,9 %)	NA [2,66; NA]	35/98 (35,7 %)	10,15 [2,14; NA]	0,92 [0,46; 1,84] p=0,8238	0,95 [0,60; 1,49] p=0,8239	-1,80 % [-17,40 %; 13,80 %] p=0,8226	0,82 [0,47; 1,45] p=0,5025

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	15/34 (44,1 %)	13,40 [2,56; NA]	32/76 (42,1 %)	5,88 [2,20; NA]	1,09 [0,48; 2,46] p=0,8444	1,05 [0,66; 1,66] p=0,8427	2,00 % [-18,00 %; 22,10 %] p=0,8440	0,78 [0,42; 1,46] p=0,4450
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	16/52 (30,8 %)	NA [8,05; NA]	21/52 (40,4 %)	7,39 [1,38; NA]	0,66 [0,29; 1,47] p=0,3081	0,76 [0,45; 1,29] p=0,3097	-9,60 % [-27,90 %; 8,70 %] p=0,3033	0,60 [0,31; 1,15] p=0,1226
	II	10/26 (38,5 %)	NA [1,94; NA]	13/44 (29,5 %)	6,50 [2,33; NA]	1,49 [0,54; 4,14] p=0,4461	1,30 [0,67; 2,54] p=0,4382	8,90 % [-14,10 %; 32,00 %] p=0,4484	0,84 [0,36; 1,97] p=0,6945
	III	8/12 (66,7 %)	0,99 [0,23; NA]	27/56 (48,2 %)	2,79 [1,51; NA]	2,15 [0,58; 7,96] p=0,2493	1,38 [0,85; 2,24] p=0,1889	18,50 % [-11,30 %; 48,20 %] p=0,2235	2,95 [1,30; 6,70] p=0,0097
Rollenfunktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	15/47 (31,9 %)	NA [3,29; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [NA; NA]	1,82 [0,70; 4,74] p=0,2176	1,56 [0,76; 3,19] p=0,2239	11,50 % [-6,40 %; 29,30 %] p=0,2090	1,32 [0,58; 3,02] p=0,5112

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	19/43 (44,2 %)	8,05 [0,99; NA]	58/130 (44,6 %)	4,17 [2,14; 7,20]	0,98 [0,49; 1,97] p=0,9609	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9609	-0,40 % [-17,60 %; 16,70 %] p=0,9608	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7032
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 83 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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 (Patienten mit PRO-Evaluation); Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	32/55 (58,2 %)	0,95 [0,26; 4,21]	32/67 (47,8 %)	2,43 [1,41; 11,99]	1,52 [0,74; 3,12] p=0,2534	1,22 [0,87; 1,71] p=0,2497	10,40 % [-7,30 %; 28,10 %] p=0,2483	1,33 [0,81; 2,17] p=0,2600
	65 - 75 Jahre	15/26 (57,7 %)	0,95 [0,23; 3,29]	43/83 (51,8 %)	2,63 [1,22; 8,48]	1,27 [0,52; 3,09] p=0,6014	1,11 [0,76; 1,64] p=0,5878	5,90 % [-15,90 %; 27,70 %] p=0,5971	1,47 [0,81; 2,65] p=0,2014
	> 75 Jahre	6/9 (66,7 %)	0,89 [0,23; NA]	14/24 (58,3 %)	3,02 [0,89; 7,26]	1,43 [0,29; 7,12] p=0,6674	1,14 [0,65; 2,03] p=0,6476	8,30 % [-28,20 %; 44,90 %] p=0,6552	1,48 [0,53; 4,15] p=0,4519
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation); Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	33/56 (58,9 %)	0,95 [0,26; 1,87]	50/98 (51,0 %)	2,37 [1,41; 8,28]	1,38 [0,71; 2,67] p=0,3452	1,16 [0,86; 1,55] p=0,3339	7,90 % [-8,30 %; 24,20 %] p=0,3401	1,42 [0,91; 2,21] p=0,1220
	Weiblich	20/34 (58,8 %)	0,95 [0,26; 27,40]	39/76 (51,3 %)	3,02 [1,91; 11,34]	1,35 [0,60; 3,07] p=0,4676	1,15 [0,80; 1,64] p=0,4527	7,50 % [-12,50 %; 27,50 %] p=0,4618	1,21 [0,69; 2,09] p=0,5072

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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 (Patienten mit PRO-Evaluation); Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	30/52 (57,7 %)	0,94 [0,26; 4,21]	22/52 (42,3 %)	11,24 [2,17; NA]	1,86 [0,85; 4,05] p=0,1184	1,36 [0,92; 2,02] p=0,1225	15,40 % [-3,60 %; 34,40 %] p=0,1123	1,66 [0,95; 2,90] p=0,0727
	II	17/26 (65,4 %)	0,94 [0,26; 1,91]	25/44 (56,8 %)	2,14 [0,95; 3,09]	1,44 [0,53; 3,92] p=0,4828	1,15 [0,79; 1,68] p=0,4691	8,60 % [-14,90 %; 32,00 %] p=0,4735	1,23 [0,66; 2,29] p=0,5156
	III	6/12 (50,0 %)	5,16 [0,23; NA]	28/56 (50,0 %)	3,02 [0,99; 13,70]	1,00 [0,29; 3,48] p=1,0000	1,00 [0,54; 1,86] p=1,0000	0,00 % [-31,20 %; 31,20 %] p=1,0000	1,12 [0,46; 2,72] p=0,8068
Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation); Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	33/47 (70,2 %)	0,64 [0,26; 1,84]	21/44 (47,7 %)	2,43 [0,95; NA]	2,58 [1,09; 6,11] p=0,0300	1,47 [1,02; 2,11] p=0,0361	22,50 % [2,80 %; 42,20 %] p=0,0254	1,76 [1,01; 3,05] p=0,0459
	1	20/43 (46,5 %)	1,87 [0,26; NA]	68/130 (52,3 %)	3,02 [1,91; 5,55]	0,79 [0,40; 1,58] p=0,5111	0,89 [0,62; 1,27] p=0,5227	-5,80 % [-23,00 %; 11,40 %] p=0,5090	0,99 [0,60; 1,64] p=0,9682

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)									

Tabelle 84 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	22/55 (40,0 %)	18,76 [3,35; NA]	15/67 (22,4 %)	NA [6,47; NA]	2,31 [1,05; 5,08] p=0,0360	1,79 [1,03; 3,10] p=0,0390	17,60 % [1,30 %; 34,00 %] p=0,0347	1,40 [0,72; 2,74] p=0,3236

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	8/26 (30,8 %)	NA [4,17; NA]	26/83 (31,3 %)	9,66 [5,09; NA]	0,97 [0,38; 2,53] p=0,9576	0,98 [0,51; 1,90] p=0,9575	-0,60 % [-20,90 %; 19,80 %] p=0,9573	0,67 [0,29; 1,55] p=0,3477
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [3,25; NA]	7/24 (29,2 %)	NA [2,10; NA]	0,30 [0,03; 2,90] p=0,2885	0,38 [0,05; 2,68] p=0,3321	-18,10 % [-45,50 %; 9,40 %] p=0,1969	0,29 [0,04; 2,41] p=0,2542
Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	17/56 (30,4 %)	NA [4,17; NA]	25/98 (25,5 %)	NA [6,47; NA]	1,27 [0,61; 2,64] p=0,5173	1,19 [0,71; 2,00] p=0,5131	4,80 % [-10,00 %; 19,70 %] p=0,5214	0,96 [0,51; 1,81] p=0,9110
	Weiblich	14/34 (41,2 %)	26,28 [4,24; NA]	23/76 (30,3 %)	9,66 [4,93; NA]	1,61 [0,70; 3,74] p=0,2651	1,36 [0,80; 2,31] p=0,2522	10,90 % [-8,60 %; 30,40 %] p=0,2727	0,84 [0,42; 1,69] p=0,6276
Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	13/52 (25,0 %)	NA [23,75; NA]	15/52 (28,8 %)	NA [4,63; NA]	0,82 [0,34; 1,96] p=0,6599	0,87 [0,46; 1,64] p=0,6590	-3,80 % [-20,90 %; 13,20 %] p=0,6581	0,56 [0,26; 1,23] p=0,1493

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	10/26 (38,5 %)	26,28 [2,89; NA]	8/44 (18,2 %)	NA [6,21; NA]	2,81 [0,94; 8,45] p=0,0626	2,12 [0,96; 4,68] p=0,0641	20,30 % [-1,60 %; 42,20 %] p=0,0695	1,32 [0,50; 3,44] p=0,5754
	III	8/12 (66,7 %)	2,69 [0,95; 4,17]	20/56 (35,7 %)	6,83 [3,71; NA]	3,60 [0,96; 13,46] p=0,0497	1,87 [1,10; 3,18] p=0,0216	31,00 % [1,50 %; 60,40 %] p=0,0396	3,57 [1,53; 8,32] p=0,0032
Rollenfunktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	13/47 (27,7 %)	NA [18,76; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	2,98 [0,96; 9,23] p=0,0524	2,43 [0,94; 6,27] p=0,0653	16,30 % [0,40 %; 32,20 %] p=0,0440	1,98 [0,70; 5,60] p=0,1985
	1	18/43 (41,9 %)	11,60 [2,89; NA]	43/130 (33,1 %)	6,83 [4,83; NA]	1,46 [0,72; 2,96] p=0,2974	1,27 [0,82; 1,94] p=0,2817	8,80 % [-8,00 %; 25,60 %] p=0,3060	0,95 [0,53; 1,70] p=0,8661
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 85 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation); Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	24/55 (43,6 %)	7,95 [2,53; NA]	20/67 (29,9 %)	8,48 [4,43; NA]	1,82 [0,86; 3,84] p=0,1161	1,46 [0,91; 2,35] p=0,1166	13,80 % [-3,30 %; 30,90 %] p=0,1137	1,41 [0,78; 2,56] p=0,2535
	65 - 75 Jahre	10/26 (38,5 %)	NA [0,99; NA]	25/83 (30,1 %)	13,21 [10,35; NA]	1,45 [0,58; 3,63] p=0,4288	1,28 [0,71; 2,29] p=0,4138	8,30 % [-12,80 %; 29,50 %] p=0,4394	1,25 [0,60; 2,63] p=0,5517
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,92; NA]	11/24 (45,8 %)	5,85 [1,87; 15,05]	0,59 [0,12; 2,93] p=0,5240	0,73 [0,26; 2,02] p=0,5411	-12,50 % [-49,20 %; 24,20 %] p=0,5042	0,45 [0,11; 1,77] p=0,2513
Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation); Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	25/56 (44,6 %)	7,95 [1,87; NA]	33/98 (33,7 %)	9,49 [4,86; NA]	1,59 [0,81; 3,11] p=0,1780	1,33 [0,89; 1,98] p=0,1701	11,00 % [-5,10 %; 27,00 %] p=0,1799	1,23 [0,72; 2,07] p=0,4468

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	12/34 (35,3 %)	NA [0,99; NA]	23/76 (30,3 %)	15,05 [8,48; NA]	1,26 [0,53; 2,96] p=0,6023	1,17 [0,66; 2,06] p=0,5962	5,00 % [-14,10 %; 24,10 %] p=0,6056	1,11 [0,55; 2,24] p=0,7701
Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation); Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	21/52 (40,4 %)	NA [1,94; NA]	16/52 (30,8 %)	NA [5,78; 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	1,27 [0,67; 2,44] p=0,4655
	II	14/26 (53,8 %)	2,92 [1,84; NA]	15/44 (34,1 %)	6,96 [3,71; NA]	2,26 [0,84; 6,08] p=0,1075	1,58 [0,92; 2,72] p=0,0993	19,80 % [-4,00 %; 43,50 %] p=0,1028	1,17 [0,55; 2,50] p=0,6915
	III	2/12 (16,7 %)	NA [0,85; NA]	16/56 (28,6 %)	NA [4,86; NA]	0,50 [0,10; 2,54] p=0,3998	0,58 [0,15; 2,21] p=0,4274	-11,90 % [-36,10 %; 12,30 %] p=0,3345	0,58 [0,13; 2,54] p=0,4713
Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation); Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	21/47 (44,7 %)	7,98 [1,94; NA]	18/44 (40,9 %)	9,49 [2,83; NA]	1,17 [0,51; 2,68] p=0,7179	1,09 [0,68; 1,76] p=0,7169	3,80 % [-16,60 %; 24,10 %] p=0,7161	1,03 [0,55; 1,93] p=0,9332

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	16/43 (37,2 %)	NA [1,87; NA]	38/130 (29,2 %)	13,21 [6,47; NA]	1,44 [0,69; 2,96] p=0,3291	1,27 [0,79; 2,04] p=0,3157	8,00 % [-8,40 %; 24,40 %] p=0,3411	1,22 [0,68; 2,21] p=0,5075
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 86 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	11/55 (20,0 %)	NA [NA; NA]	8/67 (11,9 %)	NA [18,63; NA]	1,84 [0,68; 4,97] p=0,2238	1,68 [0,72; 3,87] p=0,2276	8,10 % [-5,10 %; 21,20 %] p=0,2284	1,13 [0,44; 2,89] p=0,8054
	65 - 75 Jahre	7/26 (26,9 %)	NA [20,86; NA]	6/83 (7,2 %)	NA [NA; NA]	4,73 [1,42; 15,71] p=0,0071	3,72 [1,37; 10,10] p=0,0098	19,70 % [1,80 %; 37,60 %] p=0,0314	2,33 [0,71; 7,62] p=0,1624
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [20,89; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,08; 9,70] p=0,9146	0,89 [0,11; 7,48] p=0,9137	-1,40 % [-25,80 %; 23,00 %] p=0,9113	0,33 [0,02; 4,97] p=0,4223
Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	8/56 (14,3 %)	NA [NA; NA]	9/98 (9,2 %)	NA [18,63; NA]	1,65 [0,60; 4,55] p=0,3327	1,56 [0,64; 3,80] p=0,3327	5,10 % [-5,70 %; 15,90 %] p=0,3546	1,01 [0,37; 2,81] p=0,9772
	Weiblich	11/34 (32,4 %)	NA [20,86; NA]	8/76 (10,5 %)	NA [NA; NA]	4,07 [1,46; 11,34] p=0,0053	3,07 [1,36; 6,95] p=0,0070	21,80 % [4,70 %; 39,00 %] p=0,0127	1,90 [0,72; 5,01] p=0,1955

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	9/52 (17,3 %)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5 %)	18,63 [18,63; 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	0,75 [0,24; 2,37] p=0,6228
	II	4/26 (15,4 %)	NA [25,36; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	7,82 [0,82; 74,23] p=0,0410	6,77 [0,80; 57,36] p=0,0794	13,10 % [-1,40 %; 27,70 %] p=0,0774	3,50 [0,36; 33,95] p=0,2808
	III	6/12 (50,0 %)	4,11 [0,16; NA]	8/56 (14,3 %)	NA [NA; NA]	6,00 [1,54; 23,30] p=0,0058	3,50 [1,49; 8,23] p=0,0041	35,70 % [6,00 %; 65,50 %] p=0,0186	5,06 [1,75; 14,64] p=0,0028
Rollenfunktion - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	7/47 (14,9 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	3,67 [0,72; 18,76] p=0,1003	3,28 [0,72; 14,93] p=0,1251	10,30 % [-1,50 %; 22,20 %] p=0,0882	1,70 [0,32; 8,94] p=0,5303
	1	12/43 (27,9 %)	NA [9,82; NA]	15/130 (11,5 %)	NA [18,63; NA]	2,97 [1,26; 6,99] p=0,0106	2,42 [1,23; 4,76] p=0,0105	16,40 % [1,90 %; 30,90 %] p=0,0268	1,89 [0,85; 4,18] p=0,1184

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)									

Tabelle 87 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation); Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	5/55 (9,1 %)	NA [NA; NA]	17/67 (25,4 %)	17,61 [11,20; NA]	0,29 [0,10; 0,86] p=0,0204	0,36 [0,14; 0,91] p=0,0307	-16,30 % [-29,20 %; -3,40 %] p=0,0133	0,17 [0,06; 0,53] p=0,0021

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	4/26 (15,4 %)	NA [25,53; NA]	18/83 (21,7 %)	20,50 [13,04; NA]	0,66 [0,20; 2,15] p=0,4868	0,71 [0,26; 1,91] p=0,4966	-6,30 % [-22,80 %; 10,20 %] p=0,4530	0,15 [0,03; 0,80] p=0,0255
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [0,16; NA]	6/24 (25,0 %)	12,98 [8,25; NA]	0,86 [0,14; 5,31] p=0,8703	0,89 [0,22; 3,62] p=0,8695	-2,80 % [-35,00 %; 29,40 %] p=0,8658	0,30 [0,04; 2,58] p=0,2750
Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation); Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	8/56 (14,3 %)	NA [NA; NA]	25/98 (25,5 %)	17,61 [11,30; NA]	0,49 [0,20; 1,17] p=0,1036	0,56 [0,27; 1,16] p=0,1171	-11,20 % [-23,80 %; 1,40 %] p=0,0805	0,23 [0,09; 0,58] p=0,0022
	Weiblich	3/34 (8,8 %)	NA [NA; NA]	16/76 (21,1 %)	20,50 [13,70; NA]	0,36 [0,10; 1,34] p=0,1186	0,42 [0,13; 1,34] p=0,1434	-12,20 % [-25,50 %; 1,00 %] p=0,0699	0,13 [0,03; 0,67] p=0,0146
Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation); Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	9/52 (17,3 %)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4 %)	NA [17,61; 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	0,57 [0,19; 1,69] p=0,3118

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7 %)	20,50 [8,25; NA]	0,28 [0,06; 1,41] p=0,1093	0,34 [0,08; 1,43] p=0,1400	-15,00 % [-31,10 %; 1,00 %] p=0,0667	0,06 [0,01; 0,50] p=0,0092
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	15/56 (26,8 %)	NA [9,17; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-26,80 % [-38,40 %; -15,20 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9931
Rollenfunktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte (Patienten mit PRO-Evaluation); Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	6/47 (12,8 %)	NA [NA; NA]	15/44 (34,1 %)	17,61 [8,48; NA]	0,28 [0,10; 0,82] p=0,0164	0,37 [0,16; 0,88] p=0,0240	-21,30 % [-38,30 %; -4,40 %] p=0,0136	0,15 [0,05; 0,47] p=0,0011
	1	5/43 (11,6 %)	NA [NA; NA]	26/130 (20,0 %)	20,50 [13,70; NA]	0,53 [0,19; 1,47] p=0,2160	0,58 [0,24; 1,42] p=0,2338	-8,40 % [-20,20 %; 3,40 %] p=0,1641	0,21 [0,06; 0,68] p=0,0098
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 88 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	27/55 (49,1 %)	9,07 [2,60; NA]	28/67 (41,8 %)	7,20 [0,89; NA]	1,34 [0,66; 2,75] p=0,4220	1,18 [0,80; 1,74] p=0,4188	7,30 % [-10,40 %; 25,00 %] p=0,4194	0,76 [0,44; 1,30] p=0,3075
	65 - 75 Jahre	4/26 (15,4 %)	NA [NA; NA]	32/83 (38,6 %)	4,76 [3,48; NA]	0,29 [0,09; 0,92] p=0,0291	0,40 [0,16; 1,02] p=0,0558	-23,20 % [-40,50 %; -5,80 %] p=0,0090	0,31 [0,11; 0,88] p=0,0282
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [0,92; NA]	12/24 (50,0 %)	3,89 [0,46; NA]	0,13 [0,01; 1,16] p=0,0450	0,22 [0,03; 1,47] p=0,1189	-38,90 % [-67,60 %; -10,20 %] p=0,0078	0,17 [0,02; 1,34] p=0,0933
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	21/56 (37,5 %)	15,93 [3,35; NA]	41/98 (41,8 %)	3,94 [1,94; NA]	0,83 [0,42; 1,64] p=0,5988	0,90 [0,59; 1,35] p=0,6017	-4,30 % [-20,30 %; 11,70 %] p=0,5954	0,68 [0,39; 1,16] p=0,1523

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	11/34 (32,4 %)	NA [5,91; NA]	31/76 (40,8 %)	4,76 [1,91; NA]	0,69 [0,30; 1,63] p=0,4021	0,79 [0,46; 1,38] p=0,4144	-8,40 % [-27,70 %; 10,80 %] p=0,3896	0,52 [0,26; 1,05] p=0,0702
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	17/52 (32,7 %)	NA [9,00; NA]	22/52 (42,3 %)	7,20 [1,02; NA]	0,66 [0,30; 1,47] p=0,3135	0,77 [0,47; 1,28] p=0,3149	-9,60 % [-28,10 %; 8,90 %] p=0,3088	0,50 [0,26; 0,97] p=0,0393
	II	11/26 (42,3 %)	14,95 [1,87; NA]	24/44 (54,5 %)	1,91 [0,95; 3,81]	0,61 [0,23; 1,63] p=0,3259	0,78 [0,46; 1,31] p=0,3416	-12,20 % [-36,30 %; 11,80 %] p=0,3180	0,41 [0,19; 0,86] p=0,0191
	III	4/12 (33,3 %)	4,14 [0,26; NA]	18/56 (32,1 %)	NA [3,94; NA]	1,06 [0,28; 3,97] p=0,9367	1,04 [0,43; 2,52] p=0,9359	1,20 % [-28,20 %; 30,50 %] p=0,9366	1,16 [0,39; 3,42] p=0,7909
Soziale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	15/47 (31,9 %)	NA [9,00; NA]	15/44 (34,1 %)	NA [2,60; NA]	0,91 [0,38; 2,17] p=0,8263	0,94 [0,52; 1,68] p=0,8253	-2,20 % [-21,50 %; 17,20 %] p=0,8254	0,74 [0,36; 1,52] p=0,4101

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	17/43 (39,5 %)	15,93 [3,35; NA]	57/130 (43,8 %)	3,94 [1,91; 12,26]	0,84 [0,41; 1,69] p=0,6214	0,90 [0,59; 1,37] p=0,6272	-4,30 % [-21,20 %; 12,60 %] p=0,6175	0,66 [0,38; 1,15] p=0,1441
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 89 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	33/55 (60,0 %)	0,30 [0,26; 1,87]	33/67 (49,3 %)	4,27 [2,37; 7,36]	1,54 [0,75; 3,18] p=0,2379	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2340	10,70 % [-6,90 %; 28,40 %] p=0,2323	1,46 [0,90; 2,38] p=0,1296
	65 - 75 Jahre	15/26 (57,7 %)	0,95 [0,23; 28,16]	46/83 (55,4 %)	2,63 [1,61; 4,86]	1,10 [0,45; 2,67] p=0,8395	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8366	2,30 % [-19,50 %; 24,10 %] p=0,8382	1,10 [0,60; 2,02] p=0,7584
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,23; NA]	12/24 (50,0 %)	5,32 [1,61; 13,04]	0,50 [0,10; 2,48] p=0,3991	0,67 [0,24; 1,82] p=0,4299	-16,70 % [-53,40 %; 20,10 %] p=0,3737	0,64 [0,18; 2,31] p=0,4959
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	33/56 (58,9 %)	0,90 [0,26; 3,29]	52/98 (53,1 %)	3,75 [2,17; 6,18]	1,27 [0,65; 2,46] p=0,4827	1,11 [0,83; 1,48] p=0,4742	5,90 % [-10,40 %; 22,10 %] p=0,4788	1,34 [0,86; 2,08] p=0,1931
	Weiblich	18/34 (52,9 %)	0,36 [0,26; NA]	39/76 (51,3 %)	2,76 [1,61; 9,27]	1,07 [0,47; 2,40] p=0,8753	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8739	1,60 % [-18,60 %; 21,80 %] p=0,8746	1,05 [0,59; 1,87] p=0,8726

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	31/52 (59,6 %)	0,33 [0,26; 1,87]	24/52 (46,2 %)	6,18 [1,05; NA]	1,72 [0,79; 3,75] p=0,1712	1,29 [0,89; 1,87] p=0,1741	13,50 % [-5,60 %; 32,50 %] p=0,1652	1,70 [0,99; 2,91] p=0,0521
	II	15/26 (57,7 %)	0,92 [0,23; 28,16]	19/44 (43,2 %)	4,27 [1,91; 13,04]	1,79 [0,67; 4,78] p=0,2439	1,34 [0,83; 2,14] p=0,2294	14,50 % [-9,50 %; 38,50 %] p=0,2355	1,11 [0,54; 2,30] p=0,7706
	III	5/12 (41,7 %)	10,81 [0,26; NA]	32/56 (57,1 %)	3,78 [2,10; 5,32]	0,54 [0,15; 1,90] p=0,3322	0,73 [0,36; 1,48] p=0,3811	-15,50 % [-46,20 %; 15,30 %] p=0,3240	0,77 [0,30; 1,98] p=0,5857
Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	30/47 (63,8 %)	0,31 [0,26; 1,87]	28/44 (63,6 %)	2,79 [1,87; 6,93]	1,01 [0,43; 2,37] p=0,9848	1,00 [0,74; 1,37] p=0,9847	0,20 % [-19,60 %; 20,00 %] p=0,9847	1,23 [0,73; 2,06] p=0,4397
	1	21/43 (48,8 %)	0,92 [0,26; 28,16]	63/130 (48,5 %)	4,27 [1,91; 7,16]	1,01 [0,51; 2,02] p=0,9660	1,01 [0,71; 1,44] p=0,9659	0,40 % [-16,90 %; 17,60 %] p=0,9659	1,07 [0,64; 1,78] p=0,8024

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 90 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	18/55 (32,7 %)	NA [7,95; NA]	18/67 (26,9 %)	NA [9,99; NA]	1,32 [0,61; 2,89] p=0,4818	1,22 [0,70; 2,11] p=0,4798	5,90 % [-10,50 %; 22,20 %] p=0,4815	0,80 [0,41; 1,57] p=0,5229

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	65 - 75 Jahre	4/26 (15,4 %)	NA [NA; NA]	24/83 (28,9 %)	15,15 [6,21; NA]	0,45 [0,14; 1,44] p=0,1702	0,53 [0,20; 1,39] p=0,1988	-13,50 % [-30,50 %; 3,40 %] p=0,1178	0,35 [0,12; 1,03] p=0,0565
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [2,56; NA]	9/24 (37,5 %)	16,89 [2,10; NA]	0,21 [0,02; 1,95] p=0,1480	0,30 [0,04; 2,02] p=0,2140	-26,40 % [-54,60 %; 1,80 %] p=0,0669	0,15 [0,02; 1,40] p=0,0967
Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	17/56 (30,4 %)	NA [9,76; NA]	29/98 (29,6 %)	13,86 [6,50; NA]	1,04 [0,51; 2,12] p=0,9207	1,03 [0,62; 1,69] p=0,9204	0,80 % [-14,30 %; 15,80 %] p=0,9206	0,75 [0,40; 1,39] p=0,3541
	Weiblich	6/34 (17,6 %)	NA [NA; NA]	22/76 (28,9 %)	16,89 [6,21; NA]	0,53 [0,19; 1,45] p=0,2107	0,61 [0,27; 1,37] p=0,2294	-11,30 % [-27,70 %; 5,10 %] p=0,1762	0,35 [0,14; 0,88] p=0,0261
Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	10/52 (19,2 %)	NA [NA; NA]	18/52 (34,6 %)	13,60 [4,40; NA]	0,45 [0,18; 1,10] p=0,0784	0,56 [0,28; 1,09] p=0,0858	-15,40 % [-32,20 %; 1,40 %] p=0,0725	0,34 [0,15; 0,76] p=0,0082

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	10/26 (38,5 %)	NA [4,21; NA]	18/44 (40,9 %)	5,88 [2,40; 16,89]	0,90 [0,34; 2,44] p=0,8411	0,94 [0,52; 1,72] p=0,8408	-2,40 % [-26,10 %; 21,20 %] p=0,8395	0,48 [0,22; 1,08] p=0,0749
	III	3/12 (25,0 %)	NA [1,81; NA]	11/56 (19,6 %)	NA [15,15; NA]	1,36 [0,32; 5,89] p=0,6793	1,27 [0,42; 3,88] p=0,6713	5,40 % [-21,30 %; 32,00 %] p=0,6932	1,39 [0,39; 5,00] p=0,6128
Soziale Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	9/47 (19,1 %)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7 %)	16,89 [16,89; NA]	0,81 [0,29; 2,22] p=0,6764	0,84 [0,38; 1,88] p=0,6751	-3,60 % [-20,30 %; 13,20 %] p=0,6750	0,63 [0,25; 1,59] p=0,3273
	1	14/43 (32,6 %)	NA [5,16; NA]	41/130 (31,5 %)	13,60 [5,88; NA]	1,05 [0,50; 2,19] p=0,9012	1,03 [0,63; 1,70] p=0,9006	1,00 % [-15,10 %; 17,10 %] p=0,9014	0,70 [0,37; 1,31] p=0,2617
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 91 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	19/55 (34,5 %)	NA [1,87; NA]	17/67 (25,4 %)	18,59 [8,28; NA]	1,55 [0,71; 3,39] p=0,2710	1,36 [0,79; 2,36] p=0,2703	9,20 % [-7,20 %; 25,50 %] p=0,2708	1,31 [0,68; 2,55] p=0,4179
	65 - 75 Jahre	9/26 (34,6 %)	NA [1,87; NA]	23/83 (27,7 %)	NA [7,10; NA]	1,38 [0,54; 3,54] p=0,5019	1,25 [0,66; 2,35] p=0,4904	6,90 % [-13,80 %; 27,60 %] p=0,5126	1,17 [0,54; 2,55] p=0,6870
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,92; NA]	8/24 (33,3 %)	12,71 [5,03; NA]	1,00 [0,20; 5,08] p=1,0000	1,00 [0,34; 2,96] p=1,0000	0,00 % [-36,10 %; 36,10 %] p=1,0000	0,89 [0,21; 3,63] p=0,8648
Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	19/56 (33,9 %)	NA [1,87; NA]	27/98 (27,6 %)	18,59 [8,28; NA]	1,35 [0,67; 2,74] p=0,4070	1,23 [0,76; 2,00] p=0,4015	6,40 % [-8,90 %; 21,60 %] p=0,4119	1,20 [0,66; 2,18] p=0,5460

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	12/34 (35,3 %)	NA [0,99; NA]	21/76 (27,6 %)	16,20 [9,69; NA]	1,43 [0,60; 3,39] p=0,4198	1,28 [0,71; 2,29] p=0,4103	7,70 % [-11,30 %; 26,60 %] p=0,4280	1,13 [0,54; 2,36] p=0,7432
Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	20/52 (38,5 %)	NA [1,84; NA]	11/52 (21,2 %)	18,59 [16,20; NA]	2,33 [0,98; 5,55] p=0,0548	1,82 [0,97; 3,40] p=0,0618	17,30 % [0,00 %; 34,60 %] p=0,0494	1,87 [0,89; 3,94] p=0,0973
	II	8/26 (30,8 %)	NA [2,53; NA]	10/44 (22,7 %)	12,71 [9,36; NA]	1,51 [0,51; 4,50] p=0,4602	1,35 [0,61; 2,99] p=0,4541	8,00 % [-13,60 %; 29,70 %] p=0,4663	0,89 [0,34; 2,35] p=0,8196
	III	3/12 (25,0 %)	NA [0,85; NA]	18/56 (32,1 %)	8,28 [4,86; NA]	0,70 [0,17; 2,92] p=0,6295	0,78 [0,27; 2,23] p=0,6394	-7,10 % [-34,50 %; 20,20 %] p=0,6092	0,86 [0,25; 2,94] p=0,8123
Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	18/47 (38,3 %)	NA [1,94; NA]	18/44 (40,9 %)	16,20 [4,57; NA]	0,90 [0,39; 2,08] p=0,8001	0,94 [0,56; 1,55] p=0,7990	-2,60 % [-22,70 %; 17,50 %] p=0,7991	0,89 [0,46; 1,73] p=0,7293

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	13/43 (30,2 %)	NA [1,77; NA]	30/130 (23,1 %)	NA [10,38; NA]	1,44 [0,67; 3,11] p=0,3480	1,31 [0,75; 2,27] p=0,3375	7,20 % [-8,40 %; 22,70 %] p=0,3662	1,33 [0,69; 2,57] p=0,3876
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 92 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	13/55 (23,6 %)	NA [20,76; NA]	6/67 (9,0 %)	NA [NA; NA]	3,15 [1,11; 8,94] p=0,0267	2,64 [1,07; 6,49] p=0,0344	14,70 % [1,50 %; 27,80 %] p=0,0286	1,81 [0,67; 4,89] p=0,2392
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	13/83 (15,7 %)	NA [NA; NA]	0,70 [0,18; 2,69] p=0,6058	0,74 [0,23; 2,39] p=0,6104	-4,10 % [-18,70 %; 10,40 %] p=0,5787	0,56 [0,16; 1,97] p=0,3663
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [0,85; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [9,82; NA]	0,47 [0,05; 4,74] p=0,5254	0,53 [0,07; 3,96] p=0,5390	-9,70 % [-35,90 %; 16,50 %] p=0,4667	0,47 [0,06; 4,11] p=0,4981
Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	12/56 (21,4 %)	NA [NA; NA]	12/98 (12,2 %)	NA [NA; NA]	1,96 [0,81; 4,71] p=0,1319	1,75 [0,84; 3,63] p=0,1328	9,20 % [-3,40 %; 21,70 %] p=0,1516	1,25 [0,54; 2,87] p=0,6063
	Weiblich	5/34 (14,7 %)	NA [NA; NA]	12/76 (15,8 %)	NA [16,03; NA]	0,92 [0,30; 2,85] p=0,8850	0,93 [0,36; 2,44] p=0,8848	-1,10 % [-15,50 %; 13,40 %] p=0,8832	0,66 [0,23; 1,92] p=0,4505

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	9/52 (17,3 %)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8 %)	NA [NA; NA]	3,42 [0,87; 13,44] p=0,0669	3,00 [0,86; 10,46] p=0,0847	11,50 % [-0,50 %; 23,60 %] p=0,0612	1,96 [0,51; 7,53] p=0,3300
	II	5/26 (19,2 %)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7 %)	NA [4,70; NA]	0,81 [0,24; 2,70] p=0,7323	0,85 [0,33; 2,21] p=0,7325	-3,50 % [-23,10 %; 16,10 %] p=0,7261	0,58 [0,19; 1,71] p=0,3193
	III	3/12 (25,0 %)	NA [0,82; NA]	9/56 (16,1 %)	NA [16,03; NA]	1,74 [0,39; 7,71] p=0,4649	1,56 [0,49; 4,90] p=0,4508	8,90 % [-17,40 %; 35,20 %] p=0,5061	2,10 [0,56; 7,93] p=0,2746
Soziale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	6/47 (12,8 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,32; 4,04] p=0,8384	1,12 [0,37; 3,42] p=0,8377	1,40 % [-12,00 %; 14,80 %] p=0,8372	0,86 [0,26; 2,92] p=0,8133
	1	11/43 (25,6 %)	NA [15,87; NA]	19/130 (14,6 %)	NA [16,03; NA]	2,01 [0,87; 4,65] p=0,1007	1,75 [0,91; 3,38] p=0,0953	11,00 % [-3,40 %; 25,40 %] p=0,1352	1,24 [0,57; 2,70] p=0,5878

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 93 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	5/55 (9,1 %)	NA [NA; NA]	10/67 (14,9 %)	NA [17,61; NA]	0,57 [0,18; 1,78] p=0,3308	0,61 [0,22; 1,68] p=0,3372	-5,80 % [-17,30 %; 5,60 %] p=0,3169	0,33 [0,10; 1,02] p=0,0543

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	12/83 (14,5 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,10; 2,36] p=0,3705	0,53 [0,13; 2,23] p=0,3873	-6,80 % [-19,50 %; 6,00 %] p=0,2977	0,17 [0,02; 1,35] p=0,0947
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [18,76; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [8,25; NA]	1,43 [0,21; 9,58] p=0,7167	1,33 [0,29; 6,06] p=0,7097	5,60 % [-25,40 %; 36,50 %] p=0,7253	0,27 [0,03; 2,79] p=0,2743
Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	19/98 (19,4 %)	NA [17,61; NA]	0,41 [0,14; 1,16] p=0,0862	0,46 [0,18; 1,17] p=0,1018	-10,50 % [-21,30 %; 0,40 %] p=0,0581	0,18 [0,05; 0,64] p=0,0078
	Weiblich	4/34 (11,8 %)	NA [NA; NA]	7/76 (9,2 %)	NA [15,21; NA]	1,31 [0,36; 4,83] p=0,6812	1,28 [0,40; 4,08] p=0,6792	2,60 % [-10,10 %; 15,20 %] p=0,6919	0,47 [0,12; 1,82] p=0,2741
Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	6/52 (11,5 %)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5 %)	NA [17,61; NA]	1,00 [0,30; 3,33] p=1,0000	1,00 [0,34; 2,90] p=1,0000	0,00 % [-12,30 %; 12,30 %] p=1,0000	0,45 [0,13; 1,58] p=0,2131

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6 %)	14,98 [8,54; NA]	0,53 [0,10; 2,83] p=0,4533	0,56 [0,12; 2,59] p=0,4619	-5,90 % [-20,40 %; 8,50 %] p=0,4189	0,09 [0,01; 0,82] p=0,0325
	III	1/12 (8,3 %)	23,95 [20,50; NA]	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,07; 5,71] p=0,6865	0,67 [0,09; 4,93] p=0,6912	-4,20 % [-22,00 %; 13,70 %] p=0,6478	0,42 [0,04; 4,03] p=0,4512
Soziale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	4/47 (8,5 %)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5 %)	17,61 [15,21; NA]	0,36 [0,10; 1,27] p=0,1056	0,42 [0,14; 1,25] p=0,1194	-11,90 % [-26,30 %; 2,40 %] p=0,1026	0,21 [0,06; 0,76] p=0,0170
	1	5/43 (11,6 %)	NA [NA; NA]	17/130 (13,1 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,30; 2,53] p=0,8053	0,89 [0,35; 2,27] p=0,8057	-1,40 % [-12,60 %; 9,70 %] p=0,7998	0,33 [0,10; 1,11] p=0,0741
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 94 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	28/55 (50,9 %)	3,35 [0,89; NA]	22/67 (32,8 %)	NA [1,15; NA]	2,12 [1,02; 4,42] p=0,0443	1,55 [1,01; 2,38] p=0,0455	18,10 % [0,70 %; 35,40 %] p=0,0412	1,64 [0,94; 2,86] p=0,0847
	65 - 75 Jahre	9/26 (34,6 %)	NA [0,95; NA]	28/83 (33,7 %)	NA [3,94; NA]	1,04 [0,41; 2,63] p=0,9344	1,03 [0,56; 1,89] p=0,9338	0,90 % [-20,00 %; 21,80 %] p=0,9343	1,01 [0,48; 2,15] p=0,9758
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [0,23; NA]	10/24 (41,7 %)	5,03 [0,26; NA]	0,40 [0,07; 2,35] p=0,3085	0,53 [0,14; 1,98] p=0,3472	-19,40 % [-53,00 %; 14,10 %] p=0,2562	0,36 [0,08; 1,71] p=0,2008
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	27/56 (48,2 %)	3,25 [0,26; NA]	32/98 (32,7 %)	NA [4,67; NA]	1,92 [0,98; 3,76] p=0,0568	1,48 [1,00; 2,19] p=0,0520	15,60 % [-0,50 %; 31,60 %] p=0,0573	1,72 [1,03; 2,88] p=0,0377

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	12/34 (35,3 %)	NA [3,38; NA]	28/76 (36,8 %)	10,61 [3,94; NA]	0,94 [0,40; 2,17] p=0,8766	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8766	-1,50 % [-20,90 %; 17,80 %] p=0,8756	0,77 [0,39; 1,51] p=0,4453
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	23/52 (44,2 %)	8,28 [0,95; NA]	21/52 (40,4 %)	10,61 [1,05; NA]	1,17 [0,54; 2,55] p=0,6928	1,09 [0,70; 1,72] p=0,6917	3,80 % [-15,10 %; 22,80 %] p=0,6912	1,06 [0,59; 1,92] p=0,8383
	II	12/26 (46,2 %)	3,22 [0,30; NA]	15/44 (34,1 %)	4,86 [1,22; NA]	1,66 [0,61; 4,47] p=0,3199	1,35 [0,76; 2,43] p=0,3094	12,10 % [-11,70 %; 35,80 %] p=0,3192	1,20 [0,56; 2,56] p=0,6453
	III	4/12 (33,3 %)	4,14 [0,89; NA]	19/56 (33,9 %)	NA [3,06; NA]	0,97 [0,26; 3,65] p=0,9687	0,98 [0,41; 2,37] p=0,9685	-0,60 % [-30,00 %; 28,80 %] p=0,9684	1,16 [0,39; 3,42] p=0,7862
Kognitive Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	21/47 (44,7 %)	9,23 [1,84; NA]	12/44 (27,3 %)	NA [8,54; NA]	2,15 [0,90; 5,18] p=0,0860	1,64 [0,92; 2,92] p=0,0941	17,40 % [-2,00 %; 36,80 %] p=0,0782	1,77 [0,87; 3,59] p=0,1160

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	1	18/43 (41,9 %)	3,35 [1,91; NA]	48/130 (36,9 %)	11,07 [3,02; NA]	1,23 [0,61; 2,48] p=0,5645	1,13 [0,75; 1,72] p=0,5560	4,90 % [-12,00 %; 21,90 %] p=0,5673	1,23 [0,71; 2,11] p=0,4582
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 95 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	23/55 (41,8 %)	18,76 [1,87; NA]	29/67 (43,3 %)	7,36 [2,79; 18,59]	0,94 [0,46; 1,94] p=0,8712	0,97 [0,64; 1,46] p=0,8708	-1,50 % [-19,10 %; 16,20 %] p=0,8706	0,79 [0,46; 1,39] p=0,4175
	65 - 75 Jahre	13/26 (50,0 %)	5,22 [0,30; NA]	42/83 (50,6 %)	4,67 [2,79; 8,31]	0,98 [0,41; 2,36] p=0,9574	0,99 [0,64; 1,53] p=0,9574	-0,60 % [-22,60 %; 21,40 %] p=0,9572	0,95 [0,51; 1,77] p=0,8616
	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	2,56 [0,23; NA]	11/24 (45,8 %)	7,82 [0,99; NA]	1,48 [0,32; 6,89] p=0,6241	1,21 [0,58; 2,51] p=0,6047	9,70 % [-28,40 %; 47,80 %] p=0,6169	1,82 [0,62; 5,32] p=0,2733
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	23/56 (41,1 %)	8,80 [3,25; NA]	43/98 (43,9 %)	5,09 [2,83; 12,65]	0,89 [0,46; 1,73] p=0,7358	0,94 [0,64; 1,38] p=0,7368	-2,80 % [-19,00 %; 13,40 %] p=0,7343	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2674
	Weiblich	18/34 (52,9 %)	2,56 [0,26; NA]	39/76 (51,3 %)	6,67 [2,63; 9,99]	1,07 [0,47; 2,40] p=0,8753	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8739	1,60 % [-18,60 %; 21,80 %] p=0,8746	1,12 [0,64; 1,97] p=0,6951

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	21/52 (40,4 %)	NA [1,87; NA]	18/52 (34,6 %)	14,69 [11,70; NA]	1,28 [0,58; 2,84] p=0,5454	1,17 [0,71; 1,92] p=0,5445	5,80 % [-12,80 %; 24,30 %] p=0,5427	1,05 [0,56; 1,98] p=0,8828
	II	15/26 (57,7 %)	3,25 [0,26; 18,76]	19/44 (43,2 %)	6,67 [2,83; 8,31]	1,79 [0,67; 4,78] p=0,2439	1,34 [0,83; 2,14] p=0,2294	14,50 % [-9,50 %; 38,50 %] p=0,2355	1,29 [0,65; 2,57] p=0,4697
	III	5/12 (41,7 %)	12,45 [0,23; NA]	32/56 (57,1 %)	3,71 [1,87; 7,36]	0,54 [0,15; 1,90] p=0,3322	0,73 [0,36; 1,48] p=0,3811	-15,50 % [-46,20 %; 15,30 %] p=0,3240	0,87 [0,33; 2,25] p=0,7676
Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	24/47 (51,1 %)	4,85 [1,87; NA]	23/44 (52,3 %)	4,63 [2,79; 14,69]	0,95 [0,42; 2,17] p=0,9087	0,98 [0,66; 1,45] p=0,9082	-1,20 % [-21,80 %; 19,30 %] p=0,9082	0,85 [0,47; 1,53] p=0,5829
	1	17/43 (39,5 %)	5,82 [1,77; NA]	59/130 (45,4 %)	6,67 [2,83; 8,67]	0,79 [0,39; 1,59] p=0,5041	0,87 [0,57; 1,32] p=0,5145	-5,80 % [-22,80 %; 11,10 %] p=0,4984	0,88 [0,51; 1,52] p=0,6481

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 96 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	21/55 (38,2 %)	25,79 [3,29; NA]	17/67 (25,4 %)	NA [7,20; NA]	1,82 [0,84; 3,94] p=0,1301	1,50 [0,89; 2,56] p=0,1313	12,80 % [-3,70 %; 29,30 %] p=0,1290	1,46 [0,77; 2,80] p=0,2482

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	9/26 (34,6 %)	NA [2,56; NA]	18/83 (21,7 %)	NA [9,99; NA]	1,91 [0,73; 5,00] p=0,1847	1,60 [0,82; 3,11] p=0,1701	12,90 % [-7,40 %; 33,30 %] p=0,2124	1,52 [0,68; 3,39] p=0,3075
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [2,66; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [5,85; NA]	1,09 [0,17; 6,94] p=0,9318	1,07 [0,25; 4,55] p=0,9305	1,40 % [-30,30 %; 33,00 %] p=0,9315	0,80 [0,15; 4,22] p=0,7948
Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	24/56 (42,9 %)	6,11 [2,56; NA]	21/98 (21,4 %)	NA [NA; NA]	2,75 [1,34; 5,63] p=0,0051	2,00 [1,23; 3,25] p=0,0051	21,40 % [6,10 %; 36,70 %] p=0,0060	2,25 [1,25; 4,08] p=0,0072
	Weiblich	8/34 (23,5 %)	NA [9,96; NA]	19/76 (25,0 %)	NA [7,39; NA]	0,92 [0,36; 2,38] p=0,8690	0,94 [0,46; 1,93] p=0,8690	-1,50 % [-18,70 %; 15,80 %] p=0,8674	0,70 [0,30; 1,60] p=0,3956
Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	18/52 (34,6 %)	NA [5,42; NA]	16/52 (30,8 %)	NA [3,48; NA]	1,19 [0,52; 2,71] p=0,6774	1,13 [0,65; 1,96] p=0,6763	3,80 % [-14,20 %; 21,90 %] p=0,6756	0,98 [0,49; 1,94] p=0,9554

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	11/26 (42,3 %)	9,96 [2,56; NA]	8/44 (18,2 %)	NA [5,85; NA]	3,30 [1,11; 9,83] p=0,0294	2,33 [1,08; 5,03] p=0,0318	24,10 % [2,00 %; 46,30 %] p=0,0328	1,94 [0,78; 4,85] p=0,1557
	III	3/12 (25,0 %)	NA [1,81; NA]	12/56 (21,4 %)	NA [6,93; NA]	1,22 [0,28; 5,23] p=0,7881	1,17 [0,39; 3,51] p=0,7837	3,60 % [-23,20 %; 30,30 %] p=0,7936	1,43 [0,40; 5,06] p=0,5832
Kognitive Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	15/47 (31,9 %)	NA [9,89; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [NA; NA]	2,97 [1,03; 8,54] p=0,0397	2,34 [1,00; 5,49] p=0,0507	18,30 % [1,50 %; 35,00 %] p=0,0324	2,15 [0,83; 5,60] p=0,1169
	1	17/43 (39,5 %)	6,96 [2,56; NA]	34/130 (26,2 %)	NA [6,93; NA]	1,85 [0,89; 3,81] p=0,0962	1,51 [0,95; 2,42] p=0,0843	13,40 % [-3,10 %; 29,80 %] p=0,1109	1,62 [0,91; 2,91] p=0,1034
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 97 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	11/55 (20,0 %)	NA [NA; NA]	14/67 (20,9 %)	NA [13,01; NA]	0,95 [0,39; 2,29] p=0,9033	0,96 [0,47; 1,94] p=0,9030	-0,90 % [-15,30 %; 13,50 %] p=0,9028	0,76 [0,34; 1,67] p=0,4881
	65 - 75 Jahre	6/26 (23,1 %)	NA [14,52; NA]	26/83 (31,3 %)	10,61 [8,87; NA]	0,66 [0,24; 1,83] p=0,4224	0,74 [0,34; 1,59] p=0,4371	-8,20 % [-27,30 %; 10,80 %] p=0,3954	0,32 [0,12; 0,86] p=0,0246
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [3,22; NA]	7/24 (29,2 %)	NA [5,32; NA]	1,21 [0,23; 6,27] p=0,8193	1,14 [0,38; 3,48] p=0,8144	4,20 % [-31,60 %; 39,90 %] p=0,8194	1,11 [0,28; 4,31] p=0,8845
Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	10/56 (17,9 %)	NA [NA; NA]	28/98 (28,6 %)	13,11 [6,67; NA]	0,54 [0,24; 1,22] p=0,1392	0,63 [0,33; 1,19] p=0,1520	-10,70 % [-24,20 %; 2,70 %] p=0,1182	0,40 [0,19; 0,84] p=0,0153

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	10/34 (29,4 %)	NA [9,76; NA]	19/76 (25,0 %)	NA [11,43; NA]	1,25 [0,51; 3,08] p=0,6290	1,18 [0,61; 2,25] p=0,6242	4,40 % [-13,70 %; 22,60 %] p=0,6337	0,87 [0,39; 1,94] p=0,7404
Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	13/52 (25,0 %)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1 %)	NA [13,01; NA]	1,11 [0,45; 2,73] p=0,8194	1,08 [0,55; 2,15] p=0,8186	1,90 % [-14,50 %; 18,30 %] p=0,8185	0,85 [0,39; 1,88] p=0,6927
	II	7/26 (26,9 %)	NA [9,76; NA]	9/44 (20,5 %)	11,43 [7,23; NA]	1,43 [0,46; 4,46] p=0,5364	1,32 [0,56; 3,11] p=0,5314	6,50 % [-14,30 %; 27,30 %] p=0,5422	0,61 [0,21; 1,76] p=0,3629
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	17/56 (30,4 %)	NA [6,67; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-30,40 % [-42,40 %; -18,30 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9928
Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	12/47 (25,5 %)	NA [NA; NA]	13/44 (29,5 %)	13,14 [9,23; NA]	0,82 [0,33; 2,06] p=0,6699	0,86 [0,44; 1,69] p=0,6685	-4,00 % [-22,40 %; 14,30 %] p=0,6683	0,70 [0,32; 1,55] p=0,3814

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	8/43 (18,6 %)	NA [NA; NA]	34/130 (26,2 %)	13,60 [9,00; NA]	0,65 [0,27; 1,53] p=0,3183	0,71 [0,36; 1,42] p=0,3324	-7,50 % [-21,40 %; 6,30 %] p=0,2860	0,44 [0,20; 1,01] p=0,0528
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 98 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	13/55 (23,6 %)	NA [21,68; NA]	10/67 (14,9 %)	NA [NA; NA]	1,76 [0,71; 4,41] p=0,2229	1,58 [0,75; 3,33] p=0,2254	8,70 % [-5,40 %; 22,80 %] p=0,2260	0,90 [0,37; 2,19] p=0,8222
	65 - 75 Jahre	6/26 (23,1 %)	NA [13,57; NA]	10/83 (12,0 %)	NA [16,07; NA]	2,19 [0,71; 6,76] p=0,1675	1,92 [0,77; 4,76] p=0,1621	11,00 % [-6,60 %; 28,70 %] p=0,2205	1,15 [0,38; 3,46] p=0,8087
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [21,82; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [4,80; NA]	1,43 [0,21; 9,58] p=0,7167	1,33 [0,29; 6,06] p=0,7097	5,60 % [-25,40 %; 36,50 %] p=0,7253	0,26 [0,02; 3,32] p=0,2993
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	16/56 (28,6 %)	25,53 [20,24; NA]	12/98 (12,2 %)	NA [NA; NA]	2,87 [1,24; 6,62] p=0,0118	2,33 [1,19; 4,57] p=0,0135	16,30 % [2,80 %; 29,80 %] p=0,0177	1,12 [0,48; 2,62] p=0,7951
	Weiblich	5/34 (14,7 %)	NA [NA; NA]	12/76 (15,8 %)	NA [NA; NA]	0,92 [0,30; 2,85] p=0,8850	0,93 [0,36; 2,44] p=0,8848	-1,10 % [-15,50 %; 13,40 %] p=0,8832	0,60 [0,20; 1,82] p=0,3712

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	14/52 (26,9 %)	NA [25,04; NA]	8/52 (15,4 %)	NA [16,07; 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	0,89 [0,34; 2,33] p=0,8136
	II	5/26 (19,2 %)	NA [20,24; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	2,38 [0,58; 9,82] p=0,2240	2,12 [0,62; 7,18] p=0,2295	10,10 % [-7,20 %; 27,50 %] p=0,2525	0,82 [0,18; 3,67] p=0,7919
	III	2/12 (16,7 %)	NA [3,19; NA]	10/56 (17,9 %)	NA [12,71; NA]	0,92 [0,17; 4,86] p=0,9224	0,93 [0,23; 3,73] p=0,9222	-1,20 % [-24,50 %; 22,20 %] p=0,9204	1,07 [0,23; 4,91] p=0,9259
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	10/47 (21,3 %)	NA [23,98; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [16,07; NA]	5,68 [1,17; 27,59] p=0,0191	4,68 [1,08; 20,18] p=0,0385	16,70 % [3,50 %; 30,00 %] p=0,0131	2,46 [0,50; 12,04] p=0,2666
	1	11/43 (25,6 %)	NA [19,81; NA]	22/130 (16,9 %)	NA [NA; NA]	1,69 [0,74; 3,85] p=0,2116	1,51 [0,80; 2,86] p=0,2031	8,70 % [-5,90 %; 23,20 %] p=0,2434	0,83 [0,37; 1,89] p=0,6621

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)									

Tabelle 99 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	4/55 (7,3 %)	NA [NA; NA]	10/67 (14,9 %)	NA [13,90; NA]	0,45 [0,13; 1,51] p=0,1888	0,49 [0,16; 1,47] p=0,2016	-7,70 % [-18,60 %; 3,30 %] p=0,1708	0,19 [0,05; 0,73] p=0,0153

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	1/26 (3,8 %)	NA [NA; NA]	14/83 (16,9 %)	NA [14,19; NA]	0,20 [0,03; 1,58] p=0,0941	0,23 [0,03; 1,65] p=0,1434	-13,00 % [-24,00 %; -2,10 %] p=0,0196	0,07 [0,01; 0,68] p=0,0223
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [8,87; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [4,96; NA]	1,09 [0,17; 6,94] p=0,9318	1,07 [0,25; 4,55] p=0,9305	1,40 % [-30,30 %; 33,00 %] p=0,9315	0,67 [0,12; 3,64] p=0,6454
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	17/98 (17,3 %)	NA [NA; NA]	0,47 [0,16; 1,34] p=0,1523	0,52 [0,20; 1,32] p=0,1668	-8,40 % [-19,00 %; 2,20 %] p=0,1189	0,24 [0,08; 0,73] p=0,0118
	Weiblich	2/34 (5,9 %)	NA [NA; NA]	12/76 (15,8 %)	NA [14,19; NA]	0,33 [0,07; 1,58] p=0,1515	0,37 [0,09; 1,57] p=0,1794	-9,90 % [-21,30 %; 1,50 %] p=0,0883	0,15 [0,03; 0,76] p=0,0220
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	5/52 (9,6 %)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4 %)	NA [13,90; NA]	0,58 [0,18; 1,92] p=0,3760	0,63 [0,22; 1,78] p=0,3799	-5,80 % [-18,40 %; 6,90 %] p=0,3719	0,21 [0,06; 0,76] p=0,0173

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [12,42; NA]	0,53 [0,10; 2,83] p=0,4533	0,56 [0,12; 2,59] p=0,4619	-5,90 % [-20,40 %; 8,50 %] p=0,4189	0,25 [0,05; 1,27] p=0,0944
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50 % [-21,20 %; -3,80 %] p=0,0047	NA [NA; NA] p=0,9957
Kognitive Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	4/47 (8,5 %)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,22; 3,97] p=0,9226	0,94 [0,25; 3,52] p=0,9222	-0,60 % [-12,20 %; 11,10 %] p=0,9223	0,30 [0,06; 1,47] p=0,1384
	1	3/43 (7,0 %)	NA [NA; NA]	25/130 (19,2 %)	NA [13,90; NA]	0,32 [0,09; 1,10] p=0,0593	0,36 [0,12; 1,14] p=0,0831	-12,30 % [-22,40 %; -2,10 %] p=0,0184	0,22 [0,07; 0,74] p=0,0148
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 100 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	26/55 (47,3 %)	7,20 [0,99; NA]	30/67 (44,8 %)	4,60 [1,05; NA]	1,11 [0,54; 2,26] p=0,7839	1,06 [0,72; 1,55] p=0,7827	2,50 % [-15,30 %; 20,30 %] p=0,7831	0,96 [0,56; 1,63] p=0,8797
	65 - 75 Jahre	9/26 (34,6 %)	NA [0,99; NA]	25/83 (30,1 %)	NA [5,09; NA]	1,23 [0,48; 3,13] p=0,6674	1,15 [0,62; 2,14] p=0,6610	4,50 % [-16,30 %; 25,30 %] p=0,6716	1,05 [0,48; 2,27] p=0,9039
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [10,84; NA]	9/24 (37,5 %)	8,67 [0,95; NA]	0,21 [0,02; 1,95] p=0,1480	0,30 [0,04; 2,02] p=0,2140	-26,40 % [-54,60 %; 1,80 %] p=0,0669	0,17 [0,02; 1,42] p=0,1020
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	23/56 (41,1 %)	14,52 [0,99; NA]	34/98 (34,7 %)	NA [4,60; NA]	1,31 [0,67; 2,58] p=0,4319	1,18 [0,78; 1,79] p=0,4254	6,40 % [-9,60 %; 22,30 %] p=0,4336	1,15 [0,67; 1,96] p=0,6134

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	13/34 (38,2 %)	NA [1,87; NA]	30/76 (39,5 %)	5,13 [3,02; NA]	0,95 [0,41; 2,18] p=0,9025	0,97 [0,58; 1,61] p=0,9025	-1,20 % [-20,90 %; 18,40 %] p=0,9019	0,82 [0,42; 1,58] p=0,5535
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	17/52 (32,7 %)	NA [9,66; NA]	18/52 (34,6 %)	NA [2,79; NA]	0,92 [0,41; 2,07] p=0,8364	0,94 [0,55; 1,62] p=0,8357	-1,90 % [-20,10 %; 16,20 %] p=0,8356	0,82 [0,42; 1,61] p=0,5713
	II	14/26 (53,8 %)	2,61 [0,30; NA]	16/44 (36,4 %)	4,60 [1,15; NA]	2,04 [0,76; 5,47] p=0,1562	1,48 [0,87; 2,51] p=0,1455	17,50 % [-6,40 %; 41,30 %] p=0,1509	1,33 [0,64; 2,75] p=0,4453
	III	5/12 (41,7 %)	2,53 [0,26; NA]	23/56 (41,1 %)	6,47 [3,02; NA]	1,02 [0,29; 3,63] p=0,9699	1,01 [0,48; 2,13] p=0,9696	0,60 % [-30,10 %; 31,30 %] p=0,9697	1,47 [0,55; 3,89] p=0,4432
Emotionale Funktion - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	16/47 (34,0 %)	NA [9,66; NA]	17/44 (38,6 %)	8,61 [1,87; NA]	0,82 [0,35; 1,93] p=0,6505	0,88 [0,51; 1,52] p=0,6489	-4,60 % [-24,40 %; 15,20 %] p=0,6487	0,82 [0,42; 1,64] p=0,5826

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	20/43 (46,5 %)	7,20 [0,99; NA]	47/130 (36,2 %)	7,20 [4,60; NA]	1,54 [0,76; 3,09] p=0,2281	1,29 [0,87; 1,91] p=0,2097	10,40 % [-6,70 %; 27,40 %] p=0,2336	1,27 [0,74; 2,16] p=0,3800
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 101 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	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: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	16/55 (29,1 %)	NA [21,49; NA]	26/67 (38,8 %)	9,23 [4,24; NA]	0,65 [0,30; 1,39] p=0,2631	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2686	-9,70 % [-26,50 %; 7,00 %] p=0,2553	0,48 [0,25; 0,93] p=0,0286
	65 - 75 Jahre	8/26 (30,8 %)	NA [4,30; NA]	40/83 (48,2 %)	5,78 [2,83; 9,23]	0,48 [0,19; 1,22] p=0,1201	0,64 [0,34; 1,19] p=0,1549	-17,40 % [-38,20 %; 3,30 %] p=0,0997	0,41 [0,18; 0,93] p=0,0336
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,84; NA]	10/24 (41,7 %)	9,36 [1,08; NA]	0,40 [0,07; 2,35] p=0,3085	0,53 [0,14; 1,98] p=0,3472	-19,40 % [-53,00 %; 14,10 %] p=0,2562	0,42 [0,09; 1,90] p=0,2582
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	19/56 (33,9 %)	NA [5,42; NA]	40/98 (40,8 %)	8,28 [4,24; 12,91]	0,74 [0,38; 1,48] p=0,3992	0,83 [0,54; 1,29] p=0,4065	-6,90 % [-22,70 %; 8,90 %] p=0,3918	0,63 [0,36; 1,10] p=0,1043
	Weiblich	7/34 (20,6 %)	NA [21,49; NA]	36/76 (47,4 %)	6,47 [2,83; 9,23]	0,29 [0,11; 0,74] p=0,0081	0,43 [0,22; 0,88] p=0,0199	-26,80 % [-44,40 %; -9,20 %] p=0,0029	0,22 [0,09; 0,53] p=0,0008

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	15/52 (28,8 %)	NA [26,51; NA]	16/52 (30,8 %)	NA [7,16; NA]	0,91 [0,39; 2,11] p=0,8311	0,94 [0,52; 1,69] p=0,8303	-1,90 % [-19,50 %; 15,70 %] p=0,8302	0,74 [0,36; 1,52] p=0,4133
	II	8/26 (30,8 %)	NA [3,25; NA]	19/44 (43,2 %)	4,67 [2,14; 9,36]	0,58 [0,21; 1,63] p=0,3061	0,71 [0,36; 1,39] p=0,3206	-12,40 % [-35,40 %; 10,60 %] p=0,2901	0,42 [0,18; 0,98] p=0,0457
	III	3/12 (25,0 %)	21,49 [0,26; NA]	26/56 (46,4 %)	5,75 [2,20; NA]	0,39 [0,09; 1,57] p=0,1764	0,54 [0,19; 1,49] p=0,2340	-21,40 % [-49,20 %; 6,30 %] p=0,1303	0,25 [0,06; 1,09] p=0,0650
Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	14/47 (29,8 %)	NA [9,92; NA]	18/44 (40,9 %)	9,23 [2,37; NA]	0,61 [0,26; 1,46] p=0,2695	0,73 [0,41; 1,28] p=0,2707	-11,10 % [-30,70 %; 8,40 %] p=0,2647	0,56 [0,28; 1,13] p=0,1053
	1	12/43 (27,9 %)	NA [13,57; NA]	58/130 (44,6 %)	6,47 [4,24; 9,36]	0,48 [0,23; 1,02] p=0,0537	0,63 [0,37; 1,05] p=0,0754	-16,70 % [-32,60 %; -0,80 %] p=0,0394	0,36 [0,18; 0,72] p=0,0039

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 102 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	22/55 (40,0 %)	20,60 [2,63; NA]	17/67 (25,4 %)	NA [4,60; NA]	1,96 [0,91; 4,24] p=0,0860	1,58 [0,94; 2,66] p=0,0880	14,60 % [-2,00 %; 31,20 %] p=0,0845	1,42 [0,75; 2,69] p=0,2856

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	65 - 75 Jahre	7/26 (26,9 %)	NA [3,38; NA]	16/83 (19,3 %)	NA [15,15; NA]	1,54 [0,55; 4,29] p=0,4066	1,40 [0,65; 3,02] p=0,3959	7,60 % [-11,40 %; 26,70 %] p=0,4314	1,10 [0,44; 2,71] p=0,8408
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [22,14; NA]	6/24 (25,0 %)	NA [5,98; NA]	0,38 [0,04; 3,65] p=0,3920	0,44 [0,06; 3,20] p=0,4206	-13,90 % [-40,80 %; 13,00 %] p=0,3109	0,16 [0,02; 1,65] p=0,1239
Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	19/56 (33,9 %)	NA [10,91; NA]	20/98 (20,4 %)	NA [NA; NA]	2,00 [0,96; 4,20] p=0,0643	1,66 [0,97; 2,84] p=0,0627	13,50 % [-1,20 %; 28,30 %] p=0,0723	1,41 [0,74; 2,70] p=0,2961
	Weiblich	11/34 (32,4 %)	NA [3,38; NA]	19/76 (25,0 %)	NA [6,83; NA]	1,44 [0,59; 3,48] p=0,4257	1,29 [0,69; 2,41] p=0,4171	7,40 % [-11,10 %; 25,80 %] p=0,4358	1,06 [0,50; 2,25] p=0,8853
Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	14/52 (26,9 %)	NA [20,60; NA]	14/52 (26,9 %)	NA [5,98; NA]	1,00 [0,42; 2,38] p=1,0000	1,00 [0,53; 1,88] p=1,0000	0,00 % [-17,00 %; 17,00 %] p=1,0000	0,78 [0,36; 1,66] p=0,5115

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	12/26 (46,2 %)	10,91 [1,87; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [6,01; NA]	4,53 [1,48; 13,84] p=0,0063	2,90 [1,31; 6,43] p=0,0087	30,20 % [8,20 %; 52,20 %] p=0,0070	2,35 [0,91; 6,05] p=0,0769
	III	4/12 (33,3 %)	3,38 [0,85; NA]	16/56 (28,6 %)	15,21 [10,28; NA]	1,25 [0,33; 4,74] p=0,7443	1,17 [0,47; 2,87] p=0,7374	4,80 % [-24,40 %; 33,90 %] p=0,7491	1,51 [0,50; 4,52] p=0,4644
Emotionale Funktion - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	14/47 (29,8 %)	NA [16,92; NA]	10/44 (22,7 %)	NA [5,98; NA]	1,44 [0,56; 3,70] p=0,4475	1,31 [0,65; 2,64] p=0,4486	7,10 % [-10,90 %; 25,10 %] p=0,4422	1,13 [0,49; 2,57] p=0,7772
	1	16/43 (37,2 %)	20,60 [2,63; NA]	29/130 (22,3 %)	NA [15,15; NA]	2,06 [0,98; 4,34] p=0,0542	1,67 [1,01; 2,76] p=0,0465	14,90 % [-1,20 %; 31,00 %] p=0,0701	1,47 [0,79; 2,75] p=0,2286
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 103 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	5/55 (9,1 %)	NA [NA; NA]	14/67 (20,9 %)	16,20 [13,11; NA]	0,38 [0,13; 1,13] p=0,0748	0,43 [0,17; 1,13] p=0,0882	-11,80 % [-24,20 %; 0,50 %] p=0,0610	0,26 [0,09; 0,74] p=0,0114
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	18/83 (21,7 %)	NA [9,92; NA]	0,47 [0,13; 1,75] p=0,2544	0,53 [0,17; 1,66] p=0,2780	-10,10 % [-25,30 %; 5,00 %] p=0,1891	0,37 [0,11; 1,25] p=0,1100
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [2,60; NA]	6/24 (25,0 %)	19,94 [10,15; NA]	0,86 [0,14; 5,31] p=0,8703	0,89 [0,22; 3,62] p=0,8695	-2,80 % [-35,00 %; 29,40 %] p=0,8658	0,51 [0,10; 2,72] p=0,4319
Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	6/56 (10,7 %)	NA [NA; NA]	16/98 (16,3 %)	NA [13,11; NA]	0,61 [0,23; 1,68] p=0,3399	0,66 [0,27; 1,58] p=0,3476	-5,60 % [-16,50 %; 5,30 %] p=0,3136	0,44 [0,17; 1,15] p=0,0929

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	4/34 (11,8 %)	NA [NA; NA]	22/76 (28,9 %)	16,20 [9,76; NA]	0,33 [0,10; 1,04] p=0,0510	0,41 [0,15; 1,09] p=0,0734	-17,20 % [-32,10 %; -2,30 %] p=0,0236	0,20 [0,07; 0,62] p=0,0051
Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	5/52 (9,6 %)	NA [NA; NA]	9/52 (17,3 %)	NA [13,57; 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	0,35 [0,12; 1,09] p=0,0695
	II	5/26 (19,2 %)	NA [14,19; NA]	10/44 (22,7 %)	19,94 [6,50; NA]	0,81 [0,24; 2,70] p=0,7323	0,85 [0,33; 2,21] p=0,7325	-3,50 % [-23,10 %; 16,10 %] p=0,7261	0,40 [0,13; 1,22] p=0,1058
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	12/56 (21,4 %)	NA [9,92; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-21,40 % [-32,20 %; -10,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9939
Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7 %)	19,94 [13,57; NA]	0,23 [0,06; 0,91] p=0,0268	0,28 [0,08; 0,95] p=0,0418	-16,30 % [-30,60 %; -2,10 %] p=0,0243	0,14 [0,04; 0,57] p=0,0061

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	7/43 (16,3 %)	NA [NA; NA]	28/130 (21,5 %)	NA [11,96; NA]	0,71 [0,28; 1,76] p=0,4581	0,76 [0,36; 1,60] p=0,4662	-5,30 % [-18,40 %; 7,80 %] p=0,4315	0,50 [0,22; 1,16] p=0,1082
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 104 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	12/55 (21,8 %)	NA [22,77; NA]	11/67 (16,4 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,57; 3,53] p=0,4498	1,33 [0,64; 2,77] p=0,4491	5,40 % [-8,70 %; 19,50 %] p=0,4517	0,86 [0,37; 2,01] p=0,7237
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	7/83 (8,4 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,34; 5,92] p=0,6338	1,37 [0,38; 4,92] p=0,6309	3,10 % [-10,60 %; 16,80 %] p=0,6559	1,10 [0,28; 4,33] p=0,8859
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p=0,1396	NA [NA; NA] p=0,9980
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	10/56 (17,9 %)	NA [NA; NA]	10/98 (10,2 %)	NA [NA; NA]	1,91 [0,74; 4,93] p=0,1755	1,75 [0,78; 3,94] p=0,1771	7,70 % [-4,00 %; 19,30 %] p=0,1992	1,08 [0,43; 2,72] p=0,8762
	Weiblich	5/34 (14,7 %)	NA [NA; NA]	10/76 (13,2 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,36; 3,63] p=0,8277	1,12 [0,41; 3,02] p=0,8265	1,50 % [-12,60 %; 15,70 %] p=0,8299	0,89 [0,30; 2,63] p=0,8362

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	6/52 (11,5 %)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,23 [0,35; 4,30] p=0,7510	1,20 [0,39; 3,69] p=0,7503	1,90 % [-9,90 %; 13,70 %] p=0,7497	0,99 [0,30; 3,27] p=0,9878
	II	7/26 (26,9 %)	NA [19,09; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [11,93; NA]	5,04 [1,17; 21,63] p=0,0211	3,95 [1,12; 13,96] p=0,0330	20,10 % [1,50 %; 38,70 %] p=0,0342	1,97 [0,46; 8,48] p=0,3628
	III	2/12 (16,7 %)	NA [4,11; NA]	11/56 (19,6 %)	NA [12,71; NA]	0,82 [0,16; 4,28] p=0,8133	0,85 [0,21; 3,34] p=0,8144	-3,00 % [-26,50 %; 20,50 %] p=0,8041	0,94 [0,21; 4,24] p=0,9321
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	4/47 (8,5 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	0,73 [0,18; 2,90] p=0,6505	0,75 [0,21; 2,61] p=0,6500	-2,90 % [-15,20 %; 9,50 %] p=0,6497	0,49 [0,12; 1,96] p=0,3116
	1	11/43 (25,6 %)	NA [15,24; NA]	15/130 (11,5 %)	NA [NA; NA]	2,63 [1,10; 6,30] p=0,0259	2,22 [1,10; 4,45] p=0,0253	14,00 % [-0,10 %; 28,20 %] p=0,0518	1,68 [0,75; 3,75] p=0,2094

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 105 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	6/67 (9,0 %)	NA [NA; NA]	0,19 [0,02; 1,61] p=0,0930	0,20 [0,03; 1,64] p=0,1342	-7,10 % [-14,80 %; 0,60 %] p=0,0691	NA [NA; NA] p=0,9938

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	65 - 75 Jahre	1/26 (3,8 %)	NA [NA; NA]	10/83 (12,0 %)	NA [NA; NA]	0,29 [0,04; 2,40] p=0,2278	0,32 [0,04; 2,38] p=0,2650	-8,20 % [-18,40 %; 2,00 %] p=0,1144	0,15 [0,02; 1,35] p=0,0914
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [9,40; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [11,93; NA]	2,00 [0,28; 14,53] p=0,4945	1,78 [0,35; 8,96] p=0,4855	9,70 % [-20,50 %; 39,90 %] p=0,5282	1,15 [0,18; 7,12] p=0,8812
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	11/98 (11,2 %)	NA [NA; NA]	0,29 [0,06; 1,37] p=0,1014	0,32 [0,07; 1,38] p=0,1269	-7,70 % [-15,60 %; 0,30 %] p=0,0581	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0279
	Weiblich	2/34 (5,9 %)	NA [NA; NA]	8/76 (10,5 %)	NA [NA; NA]	0,53 [0,11; 2,65] p=0,4358	0,56 [0,13; 2,49] p=0,4458	-4,60 % [-15,10 %; 5,90 %] p=0,3858	0,29 [0,06; 1,47] p=0,1344
Emotionale Funktion - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	0/47 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [15,21; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,40 % [-20,70 %; -2,00 %] p=0,0175	NA [NA; NA] p=0,9945

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	4/43 (9,3 %)	NA [NA; NA]	14/130 (10,8 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,26; 2,73] p=0,7854	0,86 [0,30; 2,48] p=0,7859	-1,50 % [-11,70 %; 8,70 %] p=0,7778	0,39 [0,11; 1,39] p=0,1466
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

EORTC QLQ-MY20 - SymptomskalenTabelle 106 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	21/55 (38,2 %)	NA [3,02; NA]	23/67 (34,3 %)	13,37 [6,44; 17,18]	1,18 [0,56; 2,48] p=0,6605	1,11 [0,69; 1,78] p=0,6586	3,90 % [-13,30 %; 21,00 %] p=0,6596	0,83 [0,45; 1,52] p=0,5445
	65 - 75 Jahre	12/26 (46,2 %)	5,82 [0,26; NA]	32/83 (38,6 %)	15,87 [2,89; NA]	1,37 [0,56; 3,32] p=0,4927	1,20 [0,73; 1,97] p=0,4772	7,60 % [-14,20 %; 29,40 %] p=0,4952	1,14 [0,58; 2,27] p=0,7009
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	5,13 [0,92; NA]	9/24 (37,5 %)	NA [1,05; NA]	1,33 [0,28; 6,30] p=0,7203	1,19 [0,48; 2,90] p=0,7097	6,90 % [-30,90 %; 44,70 %] p=0,7188	1,17 [0,36; 3,81] p=0,7923
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	26/56 (46,4 %)	5,82 [1,87; NA]	35/98 (35,7 %)	15,38 [4,63; NA]	1,56 [0,80; 3,04] p=0,1924	1,30 [0,88; 1,91] p=0,1838	10,70 % [-5,40 %; 26,90 %] p=0,1933	1,13 [0,67; 1,90] p=0,6440

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	11/34 (32,4 %)	NA [2,66; NA]	29/76 (38,2 %)	13,37 [3,09; NA]	0,78 [0,33; 1,82] p=0,5604	0,85 [0,48; 1,49] p=0,5663	-5,80 % [-25,00 %; 13,30 %] p=0,5523	0,65 [0,32; 1,33] p=0,2364
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	21/52 (40,4 %)	25,56 [2,60; NA]	17/52 (32,7 %)	15,38 [9,92; NA]	1,40 [0,63; 3,11] p=0,4176	1,24 [0,74; 2,06] p=0,4177	7,70 % [-10,80 %; 26,10 %] p=0,4138	1,02 [0,53; 1,95] p=0,9611
	II	12/26 (46,2 %)	5,13 [1,77; NA]	15/44 (34,1 %)	6,64 [2,37; NA]	1,66 [0,61; 4,47] p=0,3199	1,35 [0,76; 2,43] p=0,3094	12,10 % [-11,70 %; 35,80 %] p=0,3192	1,09 [0,51; 2,34] p=0,8296
	III	4/12 (33,3 %)	NA [0,23; NA]	22/56 (39,3 %)	15,97 [2,76; NA]	0,77 [0,21; 2,88] p=0,7023	0,85 [0,36; 2,01] p=0,7093	-6,00 % [-35,50 %; 23,60 %] p=0,6933	0,96 [0,33; 2,84] p=0,9443
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	24/47 (51,1 %)	5,29 [1,87; NA]	18/44 (40,9 %)	15,87 [4,63; 16,13]	1,51 [0,66; 3,46] p=0,3342	1,25 [0,79; 1,96] p=0,3365	10,20 % [-10,20 %; 30,50 %] p=0,3287	1,10 [0,59; 2,05] p=0,7688

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	13/43 (30,2 %)	NA [3,02; NA]	46/130 (35,4 %)	13,37 [3,71; NA]	0,79 [0,38; 1,66] p=0,5379	0,85 [0,51; 1,42] p=0,5454	-5,20 % [-21,20 %; 10,80 %] p=0,5280	0,74 [0,40; 1,38] p=0,3417
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 107 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	22/55 (40,0 %)	23,56 [3,55; NA]	30/67 (44,8 %)	3,58 [0,95; NA]	0,82 [0,40; 1,69] p=0,5971	0,89 [0,59; 1,36] p=0,5977	-4,80 % [-22,40 %; 12,80 %] p=0,5946	0,62 [0,35; 1,10] p=0,1014
	65 - 75 Jahre	7/26 (26,9 %)	NA [5,13; NA]	24/83 (28,9 %)	NA [4,04; NA]	0,91 [0,34; 2,43] p=0,8449	0,93 [0,45; 1,91] p=0,8454	-2,00 % [-21,60 %; 17,60 %] p=0,8424	0,77 [0,33; 1,79] p=0,5428
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [8,08; NA]	10/24 (41,7 %)	8,61 [0,82; NA]	0,17 [0,02; 1,63] p=0,1025	0,27 [0,04; 1,80] p=0,1744	-30,60 % [-59,00 %; -2,10 %] p=0,0354	0,16 [0,02; 1,28] p=0,0846
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	21/56 (37,5 %)	23,56 [5,13; NA]	31/98 (31,6 %)	NA [6,67; NA]	1,30 [0,65; 2,58] p=0,4604	1,19 [0,76; 1,85] p=0,4548	5,90 % [-9,80 %; 21,50 %] p=0,4630	1,00 [0,56; 1,77] p=0,9988
	Weiblich	9/34 (26,5 %)	NA [7,88; NA]	33/76 (43,4 %)	3,71 [2,10; NA]	0,47 [0,19; 1,14] p=0,0923	0,61 [0,33; 1,13] p=0,1154	-17,00 % [-35,50 %; 1,60 %] p=0,0733	0,38 [0,18; 0,80] p=0,0110

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	15/52 (28,8 %)	NA [19,88; NA]	21/52 (40,4 %)	8,67 [1,87; NA]	0,60 [0,26; 1,35] p=0,2184	0,71 [0,42; 1,23] p=0,2217	-11,50 % [-29,70 %; 6,60 %] p=0,2128	0,47 [0,23; 0,93] p=0,0305
	II	11/26 (42,3 %)	9,76 [1,31; NA]	15/44 (34,1 %)	8,61 [2,10; NA]	1,42 [0,52; 3,84] p=0,4949	1,24 [0,68; 2,28] p=0,4867	8,20 % [-15,40 %; 31,80 %] p=0,4949	0,91 [0,41; 2,00] p=0,8057
	III	4/12 (33,3 %)	4,14 [0,23; NA]	23/56 (41,1 %)	6,67 [2,20; NA]	0,72 [0,19; 2,67] p=0,6217	0,81 [0,34; 1,92] p=0,6340	-7,70 % [-37,40 %; 21,90 %] p=0,6086	0,91 [0,31; 2,63] p=0,8592
Unruhe und Aufregung - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	12/47 (25,5 %)	NA [NA; NA]	15/44 (34,1 %)	NA [0,95; NA]	0,66 [0,27; 1,64] p=0,3744	0,75 [0,40; 1,42] p=0,3745	-8,60 % [-27,30 %; 10,20 %] p=0,3710	0,60 [0,28; 1,28] p=0,1854
	1	18/43 (41,9 %)	9,96 [2,63; NA]	49/130 (37,7 %)	6,67 [3,58; NA]	1,19 [0,59; 2,40] p=0,6277	1,11 [0,73; 1,68] p=0,6211	4,20 % [-12,80 %; 21,10 %] p=0,6295	0,87 [0,49; 1,53] p=0,6228

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)									

Tabelle 108 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	8/55 (14,5 %)	NA [NA; NA]	12/67 (17,9 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,29; 2,07] p=0,6188	0,81 [0,36; 1,84] p=0,6191	-3,40 % [-16,40 %; 9,70 %] p=0,6141	0,55 [0,23; 1,36] p=0,1973

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	4/26 (15,4 %)	NA [NA; NA]	17/83 (20,5 %)	NA [9,76; NA]	0,71 [0,21; 2,32] p=0,5670	0,75 [0,28; 2,03] p=0,5734	-5,10 % [-21,50 %; 11,30 %] p=0,5415	0,49 [0,16; 1,49] p=0,2082
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [2,56; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [5,32; NA]	2,50 [0,43; 14,43] p=0,3044	2,00 [0,55; 7,24] p=0,2908	16,70 % [-17,60 %; 50,90 %] p=0,3397	2,06 [0,46; 9,22] p=0,3458
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	10/56 (17,9 %)	NA [NA; NA]	20/98 (20,4 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,36; 1,97] p=0,7015	0,88 [0,44; 1,74] p=0,7022	-2,60 % [-15,40 %; 10,30 %] p=0,6965	0,58 [0,27; 1,26] p=0,1675
	Weiblich	5/34 (14,7 %)	NA [NA; NA]	13/76 (17,1 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,27; 2,56] p=0,7543	0,86 [0,33; 2,22] p=0,7549	-2,40 % [-17,00 %; 12,20 %] p=0,7475	0,64 [0,23; 1,81] p=0,4025
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	8/52 (15,4 %)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5 %)	NA [NA; 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	0,88 [0,32; 2,44] p=0,8060

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	6/26 (23,1 %)	NA [12,42; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [5,65; NA]	1,17 [0,36; 3,76] p=0,7976	1,13 [0,45; 2,81] p=0,7955	2,60 % [-17,50 %; 22,70 %] p=0,7982	0,57 [0,20; 1,64] p=0,2991
	III	1/12 (8,3 %)	NA [1,02; NA]	11/56 (19,6 %)	NA [9,69; NA]	0,37 [0,04; 3,19] p=0,3546	0,42 [0,06; 2,98] p=0,3887	-11,30 % [-30,10 %; 7,50 %] p=0,2380	0,40 [0,05; 3,12] p=0,3838
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	9/47 (19,1 %)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2 %)	NA [NA; NA]	1,07 [0,37; 3,06] p=0,9064	1,05 [0,45; 2,49] p=0,9059	1,00 % [-15,00 %; 17,00 %] p=0,9058	0,86 [0,33; 2,24] p=0,7620
	1	6/43 (14,0 %)	NA [NA; NA]	25/130 (19,2 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,26; 1,79] p=0,4354	0,73 [0,32; 1,65] p=0,4441	-5,30 % [-17,70 %; 7,10 %] p=0,4033	0,47 [0,19; 1,17] p=0,1054
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 109 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	16/55 (29,1 %)	NA [20,60; NA]	24/67 (35,8 %)	11,60 [3,29; NA]	0,73 [0,34; 1,58] p=0,4326	0,81 [0,48; 1,37] p=0,4350	-6,70 % [-23,30 %; 9,90 %] p=0,4271	0,54 [0,28; 1,05] p=0,0687
	65 - 75 Jahre	7/26 (26,9 %)	NA [6,08; NA]	16/83 (19,3 %)	NA [NA; NA]	1,54 [0,55; 4,29] p=0,4066	1,40 [0,65; 3,02] p=0,3959	7,60 % [-11,40 %; 26,70 %] p=0,4314	1,12 [0,46; 2,72] p=0,8095
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [23,00; NA]	8/24 (33,3 %)	12,71 [4,50; NA]	0,25 [0,03; 2,36] p=0,2087	0,33 [0,05; 2,30] p=0,2652	-22,20 % [-50,10 %; 5,70 %] p=0,1182	NA [NA; NA] p=0,9955
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	17/56 (30,4 %)	NA [20,60; NA]	23/98 (23,5 %)	NA [12,71; NA]	1,42 [0,68; 2,97] p=0,3500	1,29 [0,76; 2,21] p=0,3449	6,90 % [-7,80 %; 21,60 %] p=0,3577	0,91 [0,47; 1,77] p=0,7855

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	7/34 (20,6 %)	NA [NA; NA]	25/76 (32,9 %)	11,60 [5,09; NA]	0,53 [0,20; 1,38] p=0,1911	0,63 [0,30; 1,30] p=0,2109	-12,30 % [-29,50 %; 4,90 %] p=0,1611	0,37 [0,16; 0,88] p=0,0239
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	10/52 (19,2 %)	NA [NA; NA]	18/52 (34,6 %)	17,54 [5,39; NA]	0,45 [0,18; 1,10] p=0,0784	0,56 [0,28; 1,09] p=0,0858	-15,40 % [-32,20 %; 1,40 %] p=0,0725	0,32 [0,14; 0,72] p=0,0064
	II	10/26 (38,5 %)	26,45 [2,63; NA]	11/44 (25,0 %)	16,89 [5,09; NA]	1,88 [0,66; 5,33] p=0,2384	1,54 [0,76; 3,12] p=0,2317	13,50 % [-9,20 %; 36,10 %] p=0,2442	0,90 [0,36; 2,21] p=0,8126
	III	4/12 (33,3 %)	5,06 [0,89; NA]	16/56 (28,6 %)	NA [4,63; NA]	1,25 [0,33; 4,74] p=0,7443	1,17 [0,47; 2,87] p=0,7374	4,80 % [-24,40 %; 33,90 %] p=0,7491	1,29 [0,43; 3,87] p=0,6520
Unruhe und Aufregung - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	8/47 (17,0 %)	NA [NA; NA]	12/44 (27,3 %)	NA [11,60; NA]	0,55 [0,20; 1,50] p=0,2405	0,62 [0,28; 1,38] p=0,2448	-10,30 % [-27,20 %; 6,70 %] p=0,2369	0,43 [0,17; 1,09] p=0,0761

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	16/43 (37,2 %)	20,99 [4,40; NA]	36/130 (27,7 %)	17,54 [8,44; NA]	1,55 [0,75; 3,20] p=0,2394	1,34 [0,83; 2,17] p=0,2252	9,50 % [-6,90 %; 25,90 %] p=0,2544	0,95 [0,51; 1,77] p=0,8774
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 110 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/67 (6,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,00 % [-11,60 %; -0,30 %] p=0,0392	NA [NA; NA] p=0,9949
	65 - 75 Jahre	0/26 (0,0 %)	NA [NA; NA]	11/83 (13,3 %)	20,50 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,30 % [-20,50 %; -6,00 %] p=0,0004	NA [NA; NA] p=0,9919
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,77; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [11,93; NA]	2,00 [0,28; 14,53] p=0,4945	1,78 [0,35; 8,96] p=0,4855	9,70 % [-20,50 %; 39,90 %] p=0,5282	0,77 [0,08; 7,50] p=0,8229
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	10/98 (10,2 %)	NA [NA; NA]	0,16 [0,02; 1,28] p=0,0518	0,17 [0,02; 1,33] p=0,0923	-8,40 % [-15,30 %; -1,50 %] p=0,0172	0,05 [0,01; 0,61] p=0,0188
	Weiblich	1/34 (2,9 %)	NA [NA; NA]	8/76 (10,5 %)	NA [20,50; NA]	0,26 [0,03; 2,15] p=0,1818	0,28 [0,04; 2,15] p=0,2204	-7,60 % [-16,50 %; 1,40 %] p=0,0962	0,13 [0,01; 1,16] p=0,0676

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	0/47 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10 % [-17,60 %; -0,60 %] p=0,0359	NA [NA; NA] p=0,9949
	1	2/43 (4,7 %)	NA [NA; NA]	14/130 (10,8 %)	NA [20,50; NA]	0,40 [0,09; 1,85] p=0,2313	0,43 [0,10; 1,82] p=0,2534	-6,10 % [-14,40 %; 2,10 %] p=0,1459	0,10 [0,01; 0,87] p=0,0366
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 111 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	8/55 (14,5 %)	NA [NA; NA]	15/67 (22,4 %)	NA [18,63; NA]	0,59 [0,23; 1,52] p=0,2724	0,65 [0,30; 1,42] p=0,2788	-7,80 % [-21,50 %; 5,80 %] p=0,2603	0,40 [0,16; 1,01] p=0,0529
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	8/83 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,22 [0,30; 4,99] p=0,7800	1,20 [0,34; 4,18] p=0,7781	1,90 % [-11,90 %; 15,70 %] p=0,7877	0,68 [0,15; 3,00] p=0,6080
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [22,08; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [8,54; NA]	0,63 [0,06; 6,49] p=0,6963	0,67 [0,09; 5,19] p=0,6987	-5,60 % [-30,90 %; 19,80 %] p=0,6678	0,19 [0,02; 2,16] p=0,1818
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	8/56 (14,3 %)	NA [NA; NA]	13/98 (13,3 %)	NA [18,63; NA]	1,09 [0,42; 2,81] p=0,8596	1,08 [0,48; 2,44] p=0,8589	1,00 % [-10,30 %; 12,40 %] p=0,8603	0,60 [0,22; 1,63] p=0,3145
	Weiblich	4/34 (11,8 %)	NA [NA; NA]	14/76 (18,4 %)	NA [NA; NA]	0,59 [0,18; 1,95] p=0,3853	0,64 [0,23; 1,80] p=0,3958	-6,70 % [-20,60 %; 7,20 %] p=0,3480	0,35 [0,10; 1,23] p=0,1004

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	6/52 (11,5 %)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2 %)	18,63 [18,63; 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	0,31 [0,10; 0,97] p=0,0451
	II	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2 %)	NA [4,70; NA]	0,59 [0,14; 2,44] p=0,4638	0,64 [0,18; 2,18] p=0,4705	-6,60 % [-23,40 %; 10,10 %] p=0,4370	0,26 [0,06; 1,07] p=0,0621
	III	3/12 (25,0 %)	NA [0,16; NA]	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	2,33 [0,51; 10,75] p=0,2708	2,00 [0,60; 6,64] p=0,2577	12,50 % [-13,50 %; 38,50 %] p=0,3458	2,77 [0,71; 10,82] p=0,1416
Unruhe und Aufregung - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	5/47 (10,6 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,25; 3,46] p=0,9124	0,94 [0,29; 3,02] p=0,9120	-0,70 % [-13,60 %; 12,10 %] p=0,9120	0,59 [0,16; 2,20] p=0,4299
	1	7/43 (16,3 %)	NA [NA; NA]	22/130 (16,9 %)	NA [18,63; NA]	0,95 [0,38; 2,42] p=0,9222	0,96 [0,44; 2,09] p=0,9221	-0,60 % [-13,40 %; 12,10 %] p=0,9213	0,52 [0,19; 1,39] p=0,1926

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

EORTC QLQ-MY20 - Funktionsskalen

Tabelle 112 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	37/55 (67,3 %)	1,87 [0,95; 3,32]	23/67 (34,3 %)	NA [1,91; NA]	3,93 [1,85; 8,38] p=0,0003	1,96 [1,34; 2,86] p=0,0005	32,90 % [16,10 %; 49,80 %] p=0,0001	2,17 [1,29; 3,66] p=0,0036

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	17/26 (65,4 %)	1,91 [0,99; 6,28]	37/83 (44,6 %)	4,67 [2,14; 13,60]	2,35 [0,94; 5,87] p=0,0653	1,47 [1,01; 2,12] p=0,0416	20,80 % [-0,40 %; 42,00 %] p=0,0542	1,49 [0,83; 2,65] p=0,1800
	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	1,87 [0,23; NA]	10/24 (41,7 %)	8,61 [0,95; NA]	1,75 [0,37; 8,20] p=0,4822	1,33 [0,63; 2,83] p=0,4534	13,90 % [-24,10 %; 51,90 %] p=0,4736	1,63 [0,56; 4,80] p=0,3712
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	38/56 (67,9 %)	1,87 [0,95; 3,32]	41/98 (41,8 %)	7,56 [1,87; NA]	2,94 [1,47; 5,85] p=0,0020	1,62 [1,21; 2,18] p=0,0013	26,00 % [10,40 %; 41,70 %] p=0,0011	1,86 [1,20; 2,91] p=0,0059
	Weiblich	21/34 (61,8 %)	1,91 [0,95; 6,24]	29/76 (38,2 %)	6,50 [3,48; NA]	2,62 [1,14; 6,02] p=0,0222	1,62 [1,10; 2,39] p=0,0154	23,60 % [4,00 %; 43,30 %] p=0,0185	1,72 [0,98; 3,01] p=0,0605
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	34/52 (65,4 %)	1,92 [0,95; 4,24]	19/52 (36,5 %)	13,60 [1,94; NA]	3,28 [1,47; 7,32] p=0,0034	1,79 [1,19; 2,69] p=0,0053	28,80 % [10,40 %; 47,20 %] p=0,0021	2,03 [1,16; 3,57] p=0,0134

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	19/26 (73,1 %)	1,87 [0,95; 3,25]	17/44 (38,6 %)	7,56 [2,14; 9,66]	4,31 [1,50; 12,42] p=0,0057	1,89 [1,22; 2,94] p=0,0045	34,40 % [12,10 %; 56,70 %] p=0,0025	2,04 [1,05; 3,97] p=0,0363
	III	6/12 (50,0 %)	1,91 [0,23; NA]	25/56 (44,6 %)	3,65 [1,15; NA]	1,24 [0,36; 4,32] p=0,7371	1,12 [0,59; 2,12] p=0,7271	5,40 % [-25,80 %; 36,50 %] p=0,7360	1,48 [0,60; 3,61] p=0,3946
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	34/47 (72,3 %)	1,89 [0,95; 3,32]	19/44 (43,2 %)	2,79 [1,02; NA]	3,44 [1,44; 8,25] p=0,0051	1,68 [1,14; 2,46] p=0,0082	29,20 % [9,70 %; 48,60 %] p=0,0033	1,83 [1,04; 3,22] p=0,0354
	1	25/43 (58,1 %)	1,87 [0,95; 3,35]	51/130 (39,2 %)	8,08 [3,58; 13,60]	2,15 [1,07; 4,34] p=0,0308	1,48 [1,06; 2,06] p=0,0201	18,90 % [1,90 %; 35,90 %] p=0,0289	1,66 [1,02; 2,69] p=0,0401
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 113 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	9/55 (16,4 %)	NA [NA; NA]	25/67 (37,3 %)	10,61 [3,32; NA]	0,33 [0,14; 0,78] p=0,0105	0,44 [0,22; 0,86] p=0,0164	-20,90 % [-36,10 %; -5,80 %] p=0,0067	0,25 [0,11; 0,56] p=0,0008
	65 - 75 Jahre	6/26 (23,1 %)	NA [24,41; NA]	35/83 (42,2 %)	9,23 [3,94; 15,87]	0,41 [0,15; 1,13] p=0,0809	0,55 [0,26; 1,15] p=0,1130	-19,10 % [-38,50 %; 0,30 %] p=0,0534	0,29 [0,11; 0,77] p=0,0130
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,84; NA]	9/24 (37,5 %)	NA [1,08; NA]	0,48 [0,08; 2,81] p=0,4142	0,59 [0,16; 2,23] p=0,4396	-15,30 % [-48,60 %; 18,10 %] p=0,3694	0,39 [0,08; 1,92] p=0,2469
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	10/56 (17,9 %)	NA [NA; NA]	36/98 (36,7 %)	9,53 [5,78; 15,97]	0,37 [0,17; 0,83] p=0,0141	0,49 [0,26; 0,90] p=0,0224	-18,90 % [-32,70 %; -5,00 %] p=0,0075	0,31 [0,15; 0,64] p=0,0015

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	7/34 (20,6 %)	NA [24,41; NA]	33/76 (43,4 %)	10,61 [2,14; NA]	0,34 [0,13; 0,87] p=0,0220	0,47 [0,23; 0,96] p=0,0389	-22,80 % [-40,40 %; -5,30 %] p=0,0109	0,22 [0,08; 0,57] p=0,0019
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	8/52 (15,4 %)	NA [NA; NA]	19/52 (36,5 %)	11,70 [5,78; NA]	0,32 [0,12; 0,81] p=0,0143	0,42 [0,20; 0,88] p=0,0204	-21,20 % [-37,50 %; -4,80 %] p=0,0112	0,20 [0,08; 0,51] p=0,0007
	II	6/26 (23,1 %)	NA [16,23; NA]	19/44 (43,2 %)	3,94 [1,18; 14,13]	0,40 [0,13; 1,17] p=0,0922	0,53 [0,24; 1,17] p=0,1151	-20,10 % [-41,90 %; 1,70 %] p=0,0710	0,31 [0,12; 0,82] p=0,0180
	III	3/12 (25,0 %)	NA [0,23; NA]	20/56 (35,7 %)	NA [2,96; NA]	0,60 [0,15; 2,47] p=0,4798	0,70 [0,25; 1,98] p=0,5019	-10,70 % [-38,20 %; 16,80 %] p=0,4455	0,78 [0,23; 2,63] p=0,6876
Gedanken an die Erkrankung - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	8/47 (17,0 %)	NA [NA; NA]	16/44 (36,4 %)	15,87 [3,94; NA]	0,36 [0,14; 0,95] p=0,0374	0,47 [0,22; 0,98] p=0,0451	-19,30 % [-37,20 %; -1,50 %] p=0,0334	0,23 [0,09; 0,59] p=0,0024

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	1	9/43 (20,9 %)	NA [NA; NA]	53/130 (40,8 %)	8,87 [4,67; 14,13]	0,39 [0,17; 0,87] p=0,0190	0,51 [0,28; 0,95] p=0,0341	-19,80 % [-34,60 %; -5,00 %] p=0,0086	0,37 [0,18; 0,76] p=0,0069
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

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

Tabelle 114 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	29/55 (52,7 %)	5,82 [3,25; 15,08]	18/67 (26,9 %)	NA [6,54; NA]	3,04 [1,43; 6,47] p=0,0036	1,96 [1,23; 3,13] p=0,0047	25,90 % [8,90 %; 42,80 %] p=0,0028	1,75 [0,97; 3,16] p=0,0638
	65 - 75 Jahre	17/26 (65,4 %)	7,88 [2,56; 16,85]	24/83 (28,9 %)	NA [7,23; NA]	4,64 [1,82; 11,85] p=0,0009	2,26 [1,46; 3,50] p=0,0003	36,50 % [15,70 %; 57,20 %] p=0,0006	1,70 [0,89; 3,23] p=0,1092
	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	5,13 [1,87; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [4,50; NA]	4,75 [0,92; 24,56] p=0,0570	2,67 [1,01; 7,07] p=0,0485	34,70 % [-1,60 %; 71,00 %] p=0,0608	2,27 [0,64; 8,10] p=0,2060
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	31/56 (55,4 %)	6,96 [3,35; 10,58]	27/98 (27,6 %)	12,71 [8,48; NA]	3,26 [1,64; 6,49] p=0,0006	2,01 [1,35; 2,99] p=0,0006	27,80 % [12,10 %; 43,50 %] p=0,0005	1,88 [1,12; 3,17] p=0,0177
	Weiblich	20/34 (58,8 %)	5,82 [3,25; 18,00]	20/76 (26,3 %)	NA [6,47; NA]	4,00 [1,71; 9,38] p=0,0011	2,23 [1,40; 3,58] p=0,0008	32,50 % [13,20 %; 51,80 %] p=0,0010	1,68 [0,89; 3,17] p=0,1116

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	29/52 (55,8 %)	6,83 [3,55; 17,12]	14/52 (26,9 %)	NA [5,52; NA]	3,42 [1,50; 7,78] p=0,0030	2,07 [1,25; 3,45] p=0,0050	28,80 % [10,70 %; 46,90 %] p=0,0018	1,83 [0,96; 3,49] p=0,0655
	II	16/26 (61,5 %)	6,96 [2,60; 16,85]	11/44 (25,0 %)	12,71 [7,23; NA]	4,80 [1,69; 13,63] p=0,0026	2,46 [1,36; 4,46] p=0,0030	36,50 % [13,90 %; 59,20 %] p=0,0016	1,55 [0,71; 3,38] p=0,2752
	III	6/12 (50,0 %)	3,25 [0,85; NA]	17/56 (30,4 %)	11,96 [5,55; NA]	2,29 [0,65; 8,14] p=0,1951	1,65 [0,82; 3,29] p=0,1570	19,60 % [-11,10 %; 50,40 %] p=0,2105	2,81 [1,08; 7,36] p=0,0349
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	29/47 (61,7 %)	5,13 [3,25; 10,58]	14/44 (31,8 %)	NA [6,47; NA]	3,45 [1,45; 8,20] p=0,0045	1,94 [1,19; 3,16] p=0,0078	29,90 % [10,30 %; 49,40 %] p=0,0027	1,96 [1,03; 3,73] p=0,0413
	1	22/43 (51,2 %)	6,04 [3,55; 18,00]	33/130 (25,4 %)	NA [9,23; NA]	3,08 [1,50; 6,30] p=0,0017	2,02 [1,33; 3,05] p=0,0009	25,80 % [9,10 %; 42,50 %] p=0,0025	1,66 [0,95; 2,89] p=0,0727

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 115 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	4/55 (7,3 %)	NA [NA; NA]	16/67 (23,9 %)	NA [10,12; NA]	0,25 [0,08; 0,80] p=0,0141	0,30 [0,11; 0,86] p=0,0245	-16,60 % [-28,90 %; -4,30 %] p=0,0081	0,14 [0,04; 0,48] p=0,0019

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	65 - 75 Jahre	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	17/83 (20,5 %)	NA [11,96; NA]	0,32 [0,07; 1,51] p=0,1354	0,38 [0,09; 1,52] p=0,1696	-12,80 % [-26,20 %; 0,60 %] p=0,0619	0,24 [0,05; 1,05] p=0,0575
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [5,98; NA]	7/24 (29,2 %)	NA [4,50; NA]	0,30 [0,03; 2,90] p=0,2885	0,38 [0,05; 2,68] p=0,3321	-18,10 % [-45,50 %; 9,40 %] p=0,1969	0,29 [0,04; 2,38] p=0,2501
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	3/56 (5,4 %)	NA [NA; NA]	20/98 (20,4 %)	NA [11,96; NA]	0,22 [0,06; 0,78] p=0,0120	0,26 [0,08; 0,84] p=0,0248	-15,10 % [-25,00 %; -5,10 %] p=0,0029	0,17 [0,05; 0,56] p=0,0039
	Weiblich	4/34 (11,8 %)	NA [NA; NA]	20/76 (26,3 %)	NA [9,76; NA]	0,37 [0,12; 1,19] p=0,0892	0,45 [0,17; 1,21] p=0,1126	-14,60 % [-29,20 %; 0,10 %] p=0,0519	0,21 [0,06; 0,71] p=0,0118
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	3/52 (5,8 %)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1 %)	NA [12,22; NA]	0,20 [0,05; 0,77] p=0,0124	0,25 [0,07; 0,83] p=0,0242	-17,30 % [-30,40 %; -4,20 %] p=0,0095	0,10 [0,02; 0,45] p=0,0026

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	II	4/26 (15,4 %)	NA [NA; NA]	13/44 (29,5 %)	9,76 [4,17; NA]	0,43 [0,13; 1,51] p=0,1850	0,52 [0,19; 1,43] p=0,2055	-14,20 % [-33,50 %; 5,20 %] p=0,1513	0,31 [0,10; 0,97] p=0,0445
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	12/56 (21,4 %)	NA [9,92; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-21,40 % [-32,20 %; -10,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9939
Gedanken an die Erkrankung - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	2/47 (4,3 %)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7 %)	NA [11,47; NA]	0,15 [0,03; 0,73] p=0,0096	0,19 [0,04; 0,81] p=0,0246	-18,50 % [-32,10 %; -4,80 %] p=0,0080	0,06 [0,01; 0,49] p=0,0085
	1	5/43 (11,6 %)	NA [NA; NA]	30/130 (23,1 %)	NA [11,96; NA]	0,44 [0,16; 1,21] p=0,1062	0,50 [0,21; 1,22] p=0,1276	-11,40 % [-23,50 %; 0,60 %] p=0,0617	0,34 [0,13; 0,90] p=0,0296
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 116 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	20/55 (36,4 %)	22,77 [4,34; NA]	13/67 (19,4 %)	NA [18,96; NA]	2,37 [1,05; 5,38] p=0,0366	1,87 [1,03; 3,42] p=0,0403	17,00 % [1,10 %; 32,80 %] p=0,0360	1,58 [0,78; 3,21] p=0,2041
	65 - 75 Jahre	8/26 (30,8 %)	NA [6,80; NA]	9/83 (10,8 %)	NA [NA; NA]	3,65 [1,24; 10,79] p=0,0150	2,84 [1,22; 6,60] p=0,0155	19,90 % [1,00 %; 38,90 %] p=0,0394	1,79 [0,64; 5,02] p=0,2682
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,89; NA]	2/24 (8,3 %)	17,68 [17,68; NA]	5,50 [0,74; 40,80] p=0,0790	4,00 [0,79; 20,15] p=0,0929	25,00 % [-7,70 %; 57,70 %] p=0,1343	3,53 [0,55; 22,48] p=0,1824
Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	20/56 (35,7 %)	22,80 [10,64; NA]	16/98 (16,3 %)	NA [17,68; NA]	2,85 [1,32; 6,12] p=0,0064	2,19 [1,24; 3,87] p=0,0071	19,40 % [4,90 %; 33,90 %] p=0,0089	1,69 [0,86; 3,35] p=0,1301

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	11/34 (32,4 %)	NA [4,34; NA]	8/76 (10,5 %)	NA [18,96; NA]	4,07 [1,46; 11,34] p=0,0053	3,07 [1,36; 6,95] p=0,0070	21,80 % [4,70 %; 39,00 %] p=0,0127	2,47 [0,98; 6,25] p=0,0560
Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	20/52 (38,5 %)	22,80 [6,80; NA]	5/52 (9,6 %)	NA [NA; NA]	5,88 [2,00; 17,27] p=0,0006	4,00 [1,62; 9,85] p=0,0026	28,80 % [13,40 %; 44,30 %] p=0,0003	3,68 [1,37; 9,89] p=0,0097
	II	7/26 (26,9 %)	NA [16,33; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [17,68; NA]	2,33 [0,69; 7,92] p=0,1703	1,97 [0,74; 5,24] p=0,1722	13,30 % [-6,60 %; 33,10 %] p=0,1893	0,98 [0,30; 3,20] p=0,9781
	III	4/12 (33,3 %)	NA [0,20; NA]	11/56 (19,6 %)	18,96 [18,96; NA]	2,04 [0,52; 8,04] p=0,3029	1,70 [0,65; 4,43] p=0,2801	13,70 % [-14,90 %; 42,30 %] p=0,3486	2,17 [0,69; 6,88] p=0,1863
Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	17/47 (36,2 %)	22,80 [13,80; NA]	8/44 (18,2 %)	NA [NA; NA]	2,55 [0,97; 6,73] p=0,0561	1,99 [0,96; 4,14] p=0,0658	18,00 % [0,10 %; 35,80 %] p=0,0482	1,61 [0,68; 3,77] p=0,2771

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	14/43 (32,6 %)	NA [4,34; NA]	16/130 (12,3 %)	NA [17,68; NA]	3,44 [1,51; 7,85] p=0,0024	2,65 [1,41; 4,96] p=0,0024	20,30 % [5,10 %; 35,40 %] p=0,0086	2,12 [1,00; 4,47] p=0,0494

a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Tabelle 117 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	9/98 (9,2 %)	NA [20,70; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,20 % [-14,90 %; -3,50 %] p=0,0016	NA [NA; NA] p=0,9923
	Weiblich	2/34 (5,9 %)	NA [NA; NA]	8/76 (10,5 %)	NA [NA; NA]	0,53 [0,11; 2,65] p=0,4358	0,56 [0,13; 2,49] p=0,4458	-4,60 % [-15,10 %; 5,90 %] p=0,3858	0,27 [0,05; 1,47] p=0,1295
Gedanken an die Erkrankung - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	1/47 (2,1 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,04; 5,22] p=0,5209	0,47 [0,04; 4,98] p=0,5293	-2,40 % [-9,80 %; 5,00 %] p=0,5225	0,18 [0,01; 2,76] p=0,2164
	1	1/43 (2,3 %)	NA [NA; NA]	15/130 (11,5 %)	NA [20,70; NA]	0,18 [0,02; 1,43] p=0,0715	0,20 [0,03; 1,48] p=0,1155	-9,20 % [-16,30 %; -2,10 %] p=0,0110	0,09 [0,01; 0,79] p=0,0296

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 118 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	25/55 (45,5 %)	2,89 [0,95; NA]	18/67 (26,9 %)	NA [3,75; NA]	2,27 [1,06; 4,84] p=0,0332	1,69 [1,04; 2,76] p=0,0353	18,60 % [1,70 %; 35,50 %] p=0,0312	1,83 [1,00; 3,36] p=0,0501
	65 - 75 Jahre	12/26 (46,2 %)	1,87 [0,26; NA]	15/83 (18,1 %)	NA [NA; NA]	3,89 [1,50; 10,07] p=0,0040	2,55 [1,38; 4,74] p=0,0030	28,10 % [7,20 %; 49,00 %] p=0,0084	3,19 [1,46; 6,96] p=0,0035

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [0,92; NA]	6/24 (25,0 %)	NA [4,63; NA]	0,38 [0,04; 3,65] p=0,3920	0,44 [0,06; 3,20] p=0,4206	-13,90 % [-40,80 %; 13,00 %] p=0,3109	0,38 [0,04; 3,19] p=0,3722
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	23/56 (41,1 %)	25,59 [0,30; NA]	18/98 (18,4 %)	NA [NA; NA]	3,10 [1,48; 6,48] p=0,0022	2,24 [1,33; 3,77] p=0,0025	22,70 % [7,70 %; 37,70 %] p=0,0030	2,58 [1,38; 4,81] p=0,0030
	Weiblich	15/34 (44,1 %)	3,55 [0,92; NA]	21/76 (27,6 %)	NA [4,63; NA]	2,07 [0,89; 4,80] p=0,0900	1,60 [0,94; 2,70] p=0,0806	16,50 % [-3,00 %; 36,00 %] p=0,0972	1,76 [0,91; 3,43] p=0,0929
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	20/52 (38,5 %)	NA [0,95; NA]	12/52 (23,1 %)	NA [NA; NA]	2,08 [0,89; 4,89] p=0,0907	1,67 [0,91; 3,05] p=0,0972	15,40 % [-2,10 %; 32,90 %] p=0,0847	1,70 [0,82; 3,51] p=0,1499
	II	12/26 (46,2 %)	2,63 [0,26; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [8,61; NA]	4,53 [1,48; 13,84] p=0,0063	2,90 [1,31; 6,43] p=0,0087	30,20 % [8,20 %; 52,20 %] p=0,0070	3,30 [1,30; 8,42] p=0,0123

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	III	6/12 (50,0 %)	0,95 [0,23; NA]	15/56 (26,8 %)	NA [8,44; NA]	2,73 [0,76; 9,80] p=0,1169	1,87 [0,92; 3,81] p=0,0860	23,20 % [-7,40 %; 53,80 %] p=0,1367	3,53 [1,35; 9,18] p=0,0098
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	18/47 (38,3 %)	NA [0,95; NA]	11/44 (25,0 %)	NA [4,63; NA]	1,86 [0,76; 4,58] p=0,1761	1,53 [0,82; 2,87] p=0,1827	13,30 % [-5,60 %; 32,20 %] p=0,1677	1,64 [0,77; 3,47] p=0,1985
	1	20/43 (46,5 %)	2,63 [0,30; NA]	28/130 (21,5 %)	NA [NA; NA]	3,17 [1,52; 6,58] p=0,0016	2,16 [1,36; 3,42] p=0,0010	25,00 % [8,50 %; 41,50 %] p=0,0030	2,74 [1,53; 4,91] p=0,0007
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 119 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	11/55 (20,0 %)	NA [25,40; NA]	20/67 (29,9 %)	17,18 [5,09; NA]	0,59 [0,25; 1,36] p=0,2155	0,67 [0,35; 1,27] p=0,2226	-9,90 % [-25,10 %; 5,40 %] p=0,2048	0,34 [0,15; 0,78] p=0,0102
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	37/83 (44,6 %)	6,24 [3,81; 14,13]	0,16 [0,04; 0,58] p=0,0024	0,26 [0,09; 0,77] p=0,0152	-33,00 % [-49,30 %; -16,80 %] p<0,0001	0,09 [0,02; 0,39] p=0,0012
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	27,40 [2,66; NA]	11/24 (45,8 %)	8,31 [0,99; NA]	0,94 [0,20; 4,41] p=0,9440	0,97 [0,41; 2,27] p=0,9434	-1,40 % [-39,50 %; 36,70 %] p=0,9430	0,42 [0,11; 1,60] p=0,2038
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	13/56 (23,2 %)	NA [25,40; NA]	40/98 (40,8 %)	8,31 [4,01; NA]	0,44 [0,21; 0,92] p=0,0275	0,57 [0,33; 0,97] p=0,0379	-17,60 % [-32,30 %; -2,90 %] p=0,0192	0,33 [0,17; 0,65] p=0,0014
	Weiblich	5/34 (14,7 %)	NA [27,40; NA]	28/76 (36,8 %)	14,13 [4,76; 17,18]	0,30 [0,10; 0,85] p=0,0198	0,40 [0,17; 0,94] p=0,0366	-22,10 % [-38,20 %; -6,00 %] p=0,0071	0,07 [0,01; 0,30] p=0,0004

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	9/52 (17,3 %)	NA [27,40; NA]	19/52 (36,5 %)	12,26 [2,53; NA]	0,36 [0,15; 0,91] p=0,0278	0,47 [0,24; 0,95] p=0,0348	-19,20 % [-35,90 %; -2,60 %] p=0,0235	0,22 [0,09; 0,55] p=0,0011
	II	8/26 (30,8 %)	NA [6,11; NA]	18/44 (40,9 %)	5,58 [2,33; 14,13]	0,64 [0,23; 1,79] p=0,3996	0,75 [0,38; 1,48] p=0,4097	-10,10 % [-33,10 %; 12,80 %] p=0,3861	0,34 [0,14; 0,86] p=0,0227
	III	1/12 (8,3 %)	22,67 [NA; NA]	19/56 (33,9 %)	9,23 [4,86; NA]	0,18 [0,02; 1,48] p=0,0796	0,25 [0,04; 1,66] p=0,1500	-25,60 % [-45,60 %; -5,60 %] p=0,0119	NA [NA; NA] p=0,9917
Besorgnis über das Sterben - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	11/47 (23,4 %)	NA [27,40; NA]	18/44 (40,9 %)	5,09 [2,43; NA]	0,44 [0,18; 1,09] p=0,0749	0,57 [0,30; 1,07] p=0,0811	-17,50 % [-36,40 %; 1,40 %] p=0,0696	0,29 [0,13; 0,68] p=0,0043
	1	7/43 (16,3 %)	NA [25,40; NA]	50/130 (38,5 %)	9,53 [4,86; 14,13]	0,31 [0,13; 0,75] p=0,0075	0,42 [0,21; 0,86] p=0,0179	-22,20 % [-36,00 %; -8,30 %] p=0,0017	0,16 [0,06; 0,42] p=0,0002

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 120 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	22/55 (40,0 %)	19,88 [2,60; NA]	16/67 (23,9 %)	NA [7,66; NA]	2,13 [0,97; 4,63] p=0,0568	1,68 [0,98; 2,86] p=0,0594	16,10 % [-0,40 %; 32,60 %] p=0,0553	1,67 [0,87; 3,18] p=0,1230

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	10/26 (38,5 %)	NA [1,87; NA]	10/83 (12,0 %)	NA [NA; NA]	4,56 [1,63; 12,78] p=0,0025	3,19 [1,50; 6,81] p=0,0027	26,40 % [6,40 %; 46,40 %] p=0,0095	3,26 [1,33; 7,97] p=0,0096
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [2,56; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [12,71; NA]	0,63 [0,06; 6,49] p=0,6963	0,67 [0,09; 5,19] p=0,6987	-5,60 % [-30,90 %; 19,80 %] p=0,6678	0,52 [0,06; 4,73] p=0,5611
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	18/56 (32,1 %)	NA [3,35; NA]	15/98 (15,3 %)	NA [NA; NA]	2,62 [1,20; 5,75] p=0,0146	2,10 [1,15; 3,83] p=0,0156	16,80 % [2,70 %; 31,00 %] p=0,0198	2,09 [1,04; 4,18] p=0,0376
	Weiblich	15/34 (44,1 %)	17,12 [2,56; NA]	15/76 (19,7 %)	NA [NA; NA]	3,21 [1,33; 7,75] p=0,0083	2,23 [1,24; 4,03] p=0,0076	24,40 % [5,40 %; 43,30 %] p=0,0116	2,18 [1,06; 4,49] p=0,0344
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	17/52 (32,7 %)	NA [5,32; NA]	12/52 (23,1 %)	NA [11,24; NA]	1,62 [0,68; 3,85] p=0,2766	1,42 [0,75; 2,66] p=0,2794	9,60 % [-7,50 %; 26,80 %] p=0,2715	1,23 [0,58; 2,60] p=0,5966

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	12/26 (46,2 %)	3,35 [1,84; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [12,71; NA]	4,53 [1,48; 13,84] p=0,0063	2,90 [1,31; 6,43] p=0,0087	30,20 % [8,20 %; 52,20 %] p=0,0070	2,85 [1,12; 7,29] p=0,0282
	III	4/12 (33,3 %)	NA [0,89; NA]	8/56 (14,3 %)	NA [NA; NA]	3,00 [0,73; 12,34] p=0,1190	2,33 [0,84; 6,51] p=0,1054	19,00 % [-9,20 %; 47,30 %] p=0,1856	4,00 [1,17; 13,64] p=0,0269
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	15/47 (31,9 %)	NA [3,35; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [NA; NA]	1,82 [0,70; 4,74] p=0,2176	1,56 [0,76; 3,19] p=0,2239	11,50 % [-6,40 %; 29,30 %] p=0,2090	1,50 [0,65; 3,44] p=0,3434
	1	18/43 (41,9 %)	5,32 [2,56; NA]	21/130 (16,2 %)	NA [NA; NA]	3,74 [1,74; 8,03] p=0,0005	2,59 [1,53; 4,39] p=0,0004	25,70 % [9,70 %; 41,80 %] p=0,0017	2,85 [1,51; 5,40] p=0,0013
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 121 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	3/55 (5,5 %)	NA [NA; NA]	16/67 (23,9 %)	NA [10,12; NA]	0,18 [0,05; 0,67] p=0,0054	0,23 [0,07; 0,74] p=0,0142	-18,40 % [-30,30 %; -6,60 %] p=0,0023	0,09 [0,02; 0,38] p=0,0011
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	16/83 (19,3 %)	NA [16,89; NA]	0,55 [0,15; 2,05] p=0,3663	0,60 [0,19; 1,89] p=0,3824	-7,70 % [-22,70 %; 7,20 %] p=0,3096	0,23 [0,05; 1,03] p=0,0551
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	25,68 [7,16; NA]	6/24 (25,0 %)	NA [7,26; NA]	1,50 [0,28; 7,93] p=0,6374	1,33 [0,42; 4,23] p=0,6254	8,30 % [-27,00 %; 43,70 %] p=0,6439	0,30 [0,04; 2,54] p=0,2702
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	24/98 (24,5 %)	NA [11,70; NA]	0,30 [0,11; 0,84] p=0,0179	0,36 [0,15; 0,90] p=0,0290	-15,60 % [-26,90 %; -4,20 %] p=0,0071	0,13 [0,04; 0,45] p=0,0011

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	4/34 (11,8 %)	NA [NA; NA]	14/76 (18,4 %)	NA [13,37; NA]	0,59 [0,18; 1,95] p=0,3853	0,64 [0,23; 1,80] p=0,3958	-6,70 % [-20,60 %; 7,20 %] p=0,3480	0,19 [0,04; 0,86] p=0,0305
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	4/52 (7,7 %)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2 %)	NA [13,11; NA]	0,35 [0,10; 1,20] p=0,0863	0,40 [0,13; 1,19] p=0,1007	-11,50 % [-24,50 %; 1,40 %] p=0,0803	0,07 [0,01; 0,52] p=0,0100
	II	5/26 (19,2 %)	NA [23,82; NA]	12/44 (27,3 %)	9,76 [6,21; NA]	0,64 [0,20; 2,06] p=0,4516	0,70 [0,28; 1,78] p=0,4585	-8,00 % [-28,10 %; 12,00 %] p=0,4322	0,27 [0,09; 0,85] p=0,0258
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	12/56 (21,4 %)	NA [11,01; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-21,40 % [-32,20 %; -10,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9938
Besorgnis über das Sterben - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	5/47 (10,6 %)	NA [NA; NA]	12/44 (27,3 %)	NA [8,48; NA]	0,32 [0,10; 0,99] p=0,0430	0,39 [0,15; 1,02] p=0,0543	-16,60 % [-32,50 %; -0,80 %] p=0,0395	0,17 [0,05; 0,62] p=0,0070

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	4/43 (9,3 %)	NA [NA; NA]	26/130 (20,0 %)	NA [13,37; NA]	0,41 [0,14; 1,25] p=0,1093	0,47 [0,17; 1,26] p=0,1314	-10,70 % [-21,80 %; 0,40 %] p=0,0583	0,13 [0,03; 0,56] p=0,0060
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 122 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	14/55 (25,5 %)	NA [15,87; NA]	10/67 (14,9 %)	NA [16,79; NA]	1,95 [0,79; 4,81] p=0,1471	1,71 [0,82; 3,54] p=0,1512	10,50 % [-3,80 %; 24,90 %] p=0,1498	1,27 [0,56; 2,90] p=0,5647
	65 - 75 Jahre	7/26 (26,9 %)	NA [16,33; NA]	5/83 (6,0 %)	21,36 [NA; NA]	5,75 [1,64; 20,11] p=0,0031	4,47 [1,55; 12,90] p=0,0056	20,90 % [3,10 %; 38,70 %] p=0,0214	1,85 [0,46; 7,48] p=0,3898
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [20,89; NA]	4/24 (16,7 %)	17,31 [8,54; NA]	0,63 [0,06; 6,49] p=0,6963	0,67 [0,09; 5,19] p=0,6987	-5,60 % [-30,90 %; 19,80 %] p=0,6678	0,15 [0,01; 1,74] p=0,1303
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	13/56 (23,2 %)	NA [22,80; NA]	11/98 (11,2 %)	NA [17,31; NA]	2,39 [0,99; 5,78] p=0,0492	2,07 [0,99; 4,30] p=0,0519	12,00 % [-0,70 %; 24,70 %] p=0,0643	1,28 [0,55; 2,99] p=0,5741
	Weiblich	9/34 (26,5 %)	NA [20,89; NA]	8/76 (10,5 %)	21,36 [21,36; NA]	3,06 [1,06; 8,80] p=0,0333	2,52 [1,06; 5,96] p=0,0361	15,90 % [-0,40 %; 32,30 %] p=0,0560	1,36 [0,47; 3,91] p=0,5657

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	15/52 (28,8 %)	NA [20,89; NA]	6/52 (11,5 %)	NA [16,79; 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	1,46 [0,54; 3,95] p=0,4565
	II	5/26 (19,2 %)	NA [16,33; NA]	6/44 (13,6 %)	21,36 [8,54; NA]	1,51 [0,41; 5,54] p=0,5372	1,41 [0,48; 4,17] p=0,5339	5,60 % [-12,60 %; 23,80 %] p=0,5475	0,70 [0,19; 2,57] p=0,5901
	III	2/12 (16,7 %)	NA [0,89; NA]	6/56 (10,7 %)	NA [NA; NA]	1,67 [0,29; 9,48] p=0,5643	1,56 [0,36; 6,79] p=0,5568	6,00 % [-16,60 %; 28,50 %] p=0,6055	1,63 [0,33; 8,18] p=0,5514
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	10/47 (21,3 %)	NA [25,33; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	2,70 [0,78; 9,37] p=0,1093	2,34 [0,79; 6,92] p=0,1242	12,20 % [-2,30 %; 26,60 %] p=0,0986	1,44 [0,42; 4,88] p=0,5590
	1	12/43 (27,9 %)	NA [15,87; NA]	15/130 (11,5 %)	21,36 [17,31; NA]	2,97 [1,26; 6,99] p=0,0106	2,42 [1,23; 4,76] p=0,0105	16,40 % [1,90 %; 30,90 %] p=0,0268	1,49 [0,66; 3,36] p=0,3386

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 123 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	11/67 (16,4 %)	NA [14,92; NA]	0,09 [0,01; 0,76] p=0,0073	0,11 [0,01; 0,83] p=0,0324	-14,60 % [-24,10 %; -5,10 %] p=0,0027	NA [NA; NA] p=0,9916

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	65 - 75 Jahre	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	12/83 (14,5 %)	NA [15,90; NA]	0,49 [0,10; 2,36] p=0,3705	0,53 [0,13; 2,23] p=0,3873	-6,80 % [-19,50 %; 6,00 %] p=0,2977	0,15 [0,03; 0,86] p=0,0329
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [9,17; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [8,25; NA]	1,43 [0,21; 9,58] p=0,7167	1,33 [0,29; 6,06] p=0,7097	5,60 % [-25,40 %; 36,50 %] p=0,7253	0,39 [0,04; 3,54] p=0,4024
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	3/56 (5,4 %)	NA [NA; NA]	17/98 (17,3 %)	NA [18,53; NA]	0,27 [0,07; 0,96] p=0,0338	0,31 [0,10; 1,01] p=0,0515	-12,00 % [-21,50 %; -2,50 %] p=0,0138	0,06 [0,01; 0,44] p=0,0059
	Weiblich	2/34 (5,9 %)	NA [NA; NA]	10/76 (13,2 %)	NA [14,92; NA]	0,41 [0,09; 1,99] p=0,2602	0,45 [0,10; 1,93] p=0,2809	-7,30 % [-18,20 %; 3,70 %] p=0,1936	0,13 [0,02; 0,73] p=0,0206
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	2/52 (3,8 %)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5 %)	NA [18,53; NA]	0,26 [0,05; 1,30] p=0,0827	0,29 [0,06; 1,31] p=0,1071	-9,60 % [-20,30 %; 1,00 %] p=0,0767	NA [NA; NA] p=0,9933

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7 %)	NA [6,90; NA]	0,44 [0,11; 1,79] p=0,2482	0,51 [0,15; 1,68] p=0,2665	-11,20 % [-28,60 %; 6,30 %] p=0,2086	0,13 [0,03; 0,63] p=0,0115
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	7/56 (12,5 %)	NA [14,92; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50 % [-21,20 %; -3,80 %] p=0,0047	NA [NA; NA] p=0,9953
Besorgnis über das Sterben - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5 %)	18,53 [18,53; NA]	0,27 [0,07; 1,05] p=0,0486	0,31 [0,09; 1,08] p=0,0657	-14,10 % [-27,90 %; -0,30 %] p=0,0459	0,05 [0,01; 0,45] p=0,0075
	1	2/43 (4,7 %)	NA [NA; NA]	18/130 (13,8 %)	NA [15,90; NA]	0,30 [0,07; 1,37] p=0,1031	0,34 [0,08; 1,39] p=0,1320	-9,20 % [-17,80 %; -0,50 %] p=0,0373	0,08 [0,01; 0,60] p=0,0143
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 124 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	35/55 (63,6 %)	1,84 [0,95; 6,83]	31/67 (46,3 %)	3,71 [1,12; 9,00]	2,03 [0,98; 4,22] p=0,0564	1,38 [0,99; 1,91] p=0,0556	17,40 % [-0,10 %; 34,80 %] p=0,0510	1,23 [0,75; 2,01] p=0,4141
	65 - 75 Jahre	13/26 (50,0 %)	9,56 [1,84; NA]	39/83 (47,0 %)	3,71 [1,91; 8,94]	1,13 [0,47; 2,72] p=0,7894	1,06 [0,68; 1,66] p=0,7854	3,00 % [-19,00 %; 25,00 %] p=0,7886	0,80 [0,41; 1,53] p=0,4938
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,87; NA]	7/24 (29,2 %)	16,46 [8,61; NA]	0,69 [0,12; 4,20] p=0,6944	0,76 [0,19; 3,00] p=0,6977	-6,90 % [-39,60 %; 25,70 %] p=0,6771	0,63 [0,13; 3,05] p=0,5641
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	32/56 (57,1 %)	2,60 [1,31; 15,18]	45/98 (45,9 %)	5,13 [2,99; 9,00]	1,57 [0,81; 3,04] p=0,1816	1,24 [0,91; 1,70] p=0,1701	11,20 % [-5,10 %; 27,50 %] p=0,1768	1,05 [0,65; 1,67] p=0,8498

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	18/34 (52,9 %)	2,60 [0,95; NA]	32/76 (42,1 %)	3,71 [1,41; NA]	1,55 [0,69; 3,49] p=0,2937	1,26 [0,83; 1,90] p=0,2762	10,80 % [-9,30 %; 31,00 %] p=0,2911	1,10 [0,61; 1,98] p=0,7525
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	32/52 (61,5 %)	2,60 [0,99; 15,18]	21/52 (40,4 %)	8,94 [2,79; NA]	2,36 [1,07; 5,19] p=0,0318	1,52 [1,03; 2,26] p=0,0361	21,20 % [2,40 %; 39,90 %] p=0,0273	1,30 [0,74; 2,29] p=0,3621
	II	12/26 (46,2 %)	5,26 [1,31; NA]	18/44 (40,9 %)	6,50 [1,41; NA]	1,24 [0,47; 3,29] p=0,6706	1,13 [0,65; 1,95] p=0,6652	5,20 % [-18,80 %; 29,30 %] p=0,6690	0,86 [0,41; 1,80] p=0,6909
	III	6/12 (50,0 %)	1,02 [0,26; NA]	28/56 (50,0 %)	3,25 [1,18; 4,53]	1,00 [0,29; 3,48] p=1,0000	1,00 [0,54; 1,86] p=1,0000	0,00 % [-31,20 %; 31,20 %] p=1,0000	1,11 [0,46; 2,68] p=0,8184
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	29/47 (61,7 %)	2,60 [1,02; 9,99]	20/44 (45,5 %)	4,53 [1,87; NA]	1,93 [0,84; 4,46] p=0,1223	1,36 [0,92; 2,01] p=0,1288	16,20 % [-4,00 %; 36,50 %] p=0,1156	1,22 [0,68; 2,17] p=0,5069

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	21/43 (48,8 %)	2,56 [0,99; NA]	57/130 (43,8 %)	4,21 [2,99; 9,36]	1,22 [0,61; 2,44] p=0,5697	1,11 [0,78; 1,60] p=0,5600	5,00 % [-12,20 %; 22,20 %] p=0,5696	0,96 [0,57; 1,62] p=0,8723
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 125 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	13/55 (23,6 %)	NA [NA; NA]	18/67 (26,9 %)	NA [5,09; NA]	0,84 [0,37; 1,92] p=0,6847	0,88 [0,47; 1,63] p=0,6846	-3,20 % [-18,70 %; 12,20 %] p=0,6821	0,73 [0,36; 1,50] p=0,3941
	65 - 75 Jahre	6/26 (23,1 %)	NA [13,40; NA]	32/83 (38,6 %)	12,65 [4,76; 15,87]	0,48 [0,17; 1,32] p=0,1503	0,60 [0,28; 1,27] p=0,1813	-15,50 % [-34,80 %; 3,80 %] p=0,1157	0,32 [0,12; 0,83] p=0,0197
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	4,40 [0,23; NA]	11/24 (45,8 %)	7,69 [1,91; NA]	0,94 [0,20; 4,41] p=0,9440	0,97 [0,41; 2,27] p=0,9434	-1,40 % [-39,50 %; 36,70 %] p=0,9430	1,20 [0,38; 3,79] p=0,7545
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	16/56 (28,6 %)	NA [12,19; NA]	39/98 (39,8 %)	7,69 [3,81; 13,70]	0,60 [0,30; 1,23] p=0,1634	0,72 [0,44; 1,16] p=0,1764	-11,20 % [-26,50 %; 4,10 %] p=0,1503	0,56 [0,31; 1,01] p=0,0527
	Weiblich	7/34 (20,6 %)	NA [24,41; NA]	22/76 (28,9 %)	15,87 [8,87; NA]	0,64 [0,24; 1,68] p=0,3600	0,71 [0,34; 1,50] p=0,3721	-8,40 % [-25,30 %; 8,60 %] p=0,3349	0,45 [0,18; 1,15] p=0,0943

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	13/52 (25,0 %)	NA [NA; NA]	19/52 (36,5 %)	12,65 [5,09; NA]	0,58 [0,25; 1,35] p=0,2046	0,68 [0,38; 1,24] p=0,2086	-11,50 % [-29,10 %; 6,10 %] p=0,1988	0,50 [0,24; 1,03] p=0,0595
	II	7/26 (26,9 %)	NA [4,40; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [8,87; NA]	1,43 [0,46; 4,46] p=0,5364	1,32 [0,56; 3,11] p=0,5314	6,50 % [-14,30 %; 27,30 %] p=0,5422	0,91 [0,33; 2,49] p=0,8513
	III	3/12 (25,0 %)	NA [0,23; NA]	25/56 (44,6 %)	5,09 [3,71; NA]	0,41 [0,10; 1,69] p=0,2130	0,56 [0,20; 1,56] p=0,2664	-19,60 % [-47,40 %; 8,10 %] p=0,1652	0,65 [0,20; 2,18] p=0,4892
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	14/47 (29,8 %)	NA [24,41; NA]	15/44 (34,1 %)	15,87 [3,81; NA]	0,82 [0,34; 1,98] p=0,6615	0,87 [0,48; 1,59] p=0,6600	-4,30 % [-23,50 %; 14,90 %] p=0,6598	0,70 [0,33; 1,48] p=0,3535
	1	9/43 (20,9 %)	NA [NA; NA]	46/130 (35,4 %)	9,23 [5,32; NA]	0,48 [0,21; 1,09] p=0,0785	0,59 [0,32; 1,11] p=0,1000	-14,50 % [-29,10 %; 0,20 %] p=0,0536	0,45 [0,22; 0,93] p=0,0317

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 126 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	28/55 (50,9 %)	5,13 [2,56; 21,75]	19/67 (28,4 %)	11,96 [6,54; NA]	2,62 [1,24; 5,54] p=0,0112	1,79 [1,13; 2,85] p=0,0128	22,60 % [5,50 %; 39,60 %] p=0,0096	1,63 [0,90; 2,94] p=0,1076

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	11/26 (42,3 %)	24,74 [3,22; NA]	27/83 (32,5 %)	9,99 [6,47; NA]	1,52 [0,62; 3,75] p=0,3635	1,30 [0,75; 2,24] p=0,3450	9,80 % [-11,70 %; 31,30 %] p=0,3727	0,90 [0,43; 1,90] p=0,7884
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [2,56; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [12,71; NA]	1,43 [0,21; 9,58] p=0,7167	1,33 [0,29; 6,06] p=0,7097	5,60 % [-25,40 %; 36,50 %] p=0,7253	1,13 [0,20; 6,27] p=0,8887
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	25/56 (44,6 %)	9,66 [4,50; NA]	26/98 (26,5 %)	19,29 [8,12; NA]	2,23 [1,12; 4,46] p=0,0220	1,68 [1,08; 2,61] p=0,0204	18,10 % [2,40 %; 33,80 %] p=0,0236	1,34 [0,76; 2,38] p=0,3120
	Weiblich	16/34 (47,1 %)	5,98 [2,56; NA]	24/76 (31,6 %)	10,15 [6,47; NA]	1,93 [0,84; 4,41] p=0,1205	1,49 [0,92; 2,42] p=0,1080	15,50 % [-4,30 %; 35,20 %] p=0,1248	1,34 [0,71; 2,52] p=0,3679
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	26/52 (50,0 %)	7,98 [3,22; 24,74]	17/52 (32,7 %)	9,99 [5,39; NA]	2,06 [0,93; 4,56] p=0,0745	1,53 [0,95; 2,46] p=0,0798	17,30 % [-1,30 %; 35,90 %] p=0,0687	1,26 [0,68; 2,36] p=0,4660

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	11/26 (42,3 %)	9,66 [1,94; NA]	11/44 (25,0 %)	NA [3,75; NA]	2,20 [0,78; 6,19] p=0,1346	1,69 [0,86; 3,34] p=0,1298	17,30 % [-5,60 %; 40,20 %] p=0,1385	1,26 [0,54; 2,93] p=0,5923
	III	4/12 (33,3 %)	NA [0,85; NA]	18/56 (32,1 %)	11,96 [6,47; NA]	1,06 [0,28; 3,97] p=0,9367	1,04 [0,43; 2,52] p=0,9359	1,20 % [-28,20 %; 30,50 %] p=0,9366	1,88 [0,62; 5,64] p=0,2625
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	22/47 (46,8 %)	8,28 [3,25; NA]	14/44 (31,8 %)	NA [6,47; NA]	1,89 [0,80; 4,43] p=0,1461	1,47 [0,87; 2,50] p=0,1527	15,00 % [-4,80 %; 34,80 %] p=0,1383	1,41 [0,72; 2,78] p=0,3170
	1	19/43 (44,2 %)	9,07 [2,60; NA]	36/130 (27,7 %)	12,71 [7,72; NA]	2,07 [1,01; 4,22] p=0,0447	1,60 [1,03; 2,47] p=0,0356	16,50 % [-0,20 %; 33,20 %] p=0,0531	1,30 [0,72; 2,33] p=0,3807
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 127 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	4/55 (7,3 %)	NA [NA; NA]	13/67 (19,4 %)	NA [8,74; NA]	0,33 [0,10; 1,06] p=0,0552	0,38 [0,13; 1,08] p=0,0702	-12,10 % [-23,80 %; -0,40 %] p=0,0421	0,25 [0,08; 0,77] p=0,0157
	65 - 75 Jahre	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	11/83 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,22; 3,33] p=0,8204	0,87 [0,26; 2,88] p=0,8207	-1,70 % [-16,00 %; 12,60 %] p=0,8140	0,65 [0,18; 2,35] p=0,5137
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [3,22; NA]	6/24 (25,0 %)	NA [4,63; NA]	0,86 [0,14; 5,31] p=0,8703	0,89 [0,22; 3,62] p=0,8695	-2,80 % [-35,00 %; 29,40 %] p=0,8658	0,72 [0,14; 3,60] p=0,6902
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	6/56 (10,7 %)	NA [NA; NA]	18/98 (18,4 %)	NA [11,70; NA]	0,53 [0,20; 1,43] p=0,2093	0,58 [0,25; 1,38] p=0,2212	-7,70 % [-18,80 %; 3,50 %] p=0,1787	0,42 [0,17; 1,08] p=0,0720

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	3/34 (8,8 %)	NA [NA; NA]	12/76 (15,8 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,14; 1,96] p=0,3274	0,56 [0,17; 1,85] p=0,3414	-7,00 % [-19,50 %; 5,60 %] p=0,2775	0,39 [0,11; 1,39] p=0,1464
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	5/52 (9,6 %)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4 %)	NA [NA; NA]	0,58 [0,18; 1,92] p=0,3760	0,63 [0,22; 1,78] p=0,3799	-5,80 % [-18,40 %; 6,90 %] p=0,3719	0,48 [0,16; 1,48] p=0,2011
	II	4/26 (15,4 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [9,76; NA]	1,42 [0,34; 5,84] p=0,6297	1,35 [0,40; 4,60] p=0,6271	4,00 % [-12,70 %; 20,80 %] p=0,6378	0,87 [0,23; 3,30] p=0,8365
	III	0/12 (0,0 %)	NA [NA; NA]	14/56 (25,0 %)	NA [7,72; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00 % [-36,30 %; -13,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9931
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7 %)	NA [8,74; NA]	0,23 [0,06; 0,91] p=0,0268	0,28 [0,08; 0,95] p=0,0418	-16,30 % [-30,60 %; -2,10 %] p=0,0243	0,22 [0,06; 0,79] p=0,0202

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	1	6/43 (14,0 %)	NA [NA; NA]	20/130 (15,4 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,33; 2,39] p=0,8204	0,91 [0,39; 2,11] p=0,8208	-1,40 % [-13,50 %; 10,60 %] p=0,8163	0,67 [0,27; 1,67] p=0,3884

a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)

Tabelle 128 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	17/55 (30,9 %)	NA [15,87; NA]	11/67 (16,4 %)	NA [16,99; NA]	2,28 [0,96; 5,40] p=0,0593	1,88 [0,96; 3,68] p=0,0639	14,50 % [-0,60 %; 29,60 %] p=0,0599	1,41 [0,65; 3,08] p=0,3887
	65 - 75 Jahre	4/26 (15,4 %)	NA [NA; NA]	13/83 (15,7 %)	20,50 [18,30; NA]	0,98 [0,29; 3,31] p=0,9729	0,98 [0,35; 2,75] p=0,9728	-0,30 % [-16,20 %; 15,60 %] p=0,9727	0,28 [0,07; 1,17] p=0,0811
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,81; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [17,31; NA]	2,00 [0,28; 14,53] p=0,4945	1,78 [0,35; 8,96] p=0,4855	9,70 % [-20,50 %; 39,90 %] p=0,5282	0,56 [0,05; 6,10] p=0,6364
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	12/56 (21,4 %)	NA [23,66; NA]	14/98 (14,3 %)	18,30 [16,99; NA]	1,64 [0,70; 3,84] p=0,2566	1,50 [0,75; 3,01] p=0,2547	7,10 % [-5,60 %; 19,90 %] p=0,2736	0,74 [0,31; 1,78] p=0,5024
	Weiblich	11/34 (32,4 %)	NA [5,75; NA]	13/76 (17,1 %)	20,50 [20,50; NA]	2,32 [0,91; 5,90] p=0,0749	1,89 [0,94; 3,79] p=0,0717	15,20 % [-2,60 %; 33,10 %] p=0,0942	1,36 [0,58; 3,16] p=0,4748

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	17/52 (32,7 %)	NA [15,87; NA]	8/52 (15,4 %)	17,31 [16,99; 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	1,40 [0,58; 3,36] p=0,4587
	II	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [20,50; NA]	0,69 [0,16; 2,94] p=0,6162	0,72 [0,20; 2,56] p=0,6181	-4,40 % [-20,70 %; 12,00 %] p=0,6005	0,33 [0,06; 1,71] p=0,1852
	III	3/12 (25,0 %)	NA [0,20; NA]	10/56 (17,9 %)	18,30 [18,30; NA]	1,53 [0,35; 6,70] p=0,5708	1,40 [0,45; 4,33] p=0,5593	7,10 % [-19,30 %; 33,60 %] p=0,5969	1,66 [0,45; 6,08] p=0,4429
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	13/47 (27,7 %)	NA [22,73; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	2,98 [0,96; 9,23] p=0,0524	2,43 [0,94; 6,27] p=0,0653	16,30 % [0,40 %; 32,20 %] p=0,0440	1,65 [0,56; 4,82] p=0,3610
	1	10/43 (23,3 %)	NA [20,76; NA]	22/130 (16,9 %)	18,30 [16,99; NA]	1,49 [0,64; 3,46] p=0,3553	1,37 [0,71; 2,67] p=0,3475	6,30 % [-7,80 %; 20,50 %] p=0,3813	0,76 [0,33; 1,75] p=0,5127

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Tabelle 129 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	9/98 (9,2 %)	NA [NA; NA]	0,18 [0,02; 1,46] p=0,0740	0,19 [0,03; 1,50] p=0,1156	-7,40 % [-14,10 %; -0,70 %] p=0,0301	0,11 [0,01; 0,86] p=0,0358

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	2/34 (5,9 %)	NA [NA; NA]	4/76 (5,3 %)	NA [NA; NA]	1,13 [0,20; 6,46] p=0,8953	1,12 [0,21; 5,81] p=0,8948	0,60 % [-8,70 %; 10,00 %] p=0,8969	0,76 [0,14; 4,19] p=0,7531
Besorgnis über den Gesundheitszustand - Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	1/47 (2,1 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	0,30 [0,03; 2,97] p=0,2780	0,31 [0,03; 2,89] p=0,3051	-4,70 % [-13,20 %; 3,80 %] p=0,2802	0,26 [0,03; 2,53] p=0,2475
	1	2/43 (4,7 %)	NA [NA; NA]	10/130 (7,7 %)	NA [NA; NA]	0,58 [0,12; 2,78] p=0,4975	0,60 [0,14; 2,65] p=0,5048	-3,00 % [-10,80 %; 4,70 %] p=0,4439	0,33 [0,07; 1,54] p=0,1600
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (12)</p>									

Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie VerträglichkeitTabelle 130 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	116/124 (93,5 %)	0,61 [0,33; 0,99]	83/174 (47,7 %)	7,29 [2,83; 15,70]	15,90 [7,32; 34,53] p<0,0001	1,96 [1,67; 2,31] p<0,0001	45,80 % [37,30 %; 54,40 %] p<0,0001	4,40 [3,23; 6,00] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	116/124 (93,5 %)	0,61 [0,33; 0,99]	73/174 (42,0 %)	8,31 [8,31; 8,31]	20,00 [9,20; 43,51] p<0,0001	2,23 [1,86; 2,67] p<0,0001	52,00 % [43,00 %; 60,00 %] p<0,0001	7,40 [5,21; 10,52] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	116/124 (93,5 %)	0,61 [0,33; 0,99]	83/174 (47,7 %)	7,29 [2,83; 15,70]	21,96 [8,34; 57,83] p<0,0001	2,03 [0,69; 5,93] p=0,1911	NA % [NA %; NA %] NA	5,33 [3,58; 7,95] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	75/78 (96,2 %)	0,57 [0,30; 1,05]	28/67 (41,8 %)	8,31 [2,73; NA]	34,82 [9,96; 121,78] p<0,0001	2,30 [1,73; 3,06] p<0,0001	54,40 % [41,80 %; 66,90 %] p<0,0001	5,46 [3,37; 8,86] p<0,0001

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	32/37 (86,5 %)	0,76 [0,03; 1,28]	43/83 (51,8 %)	4,43 [1,64; 15,70]	5,95 [2,11; 16,78] p=0,0003	1,67 [1,31; 2,13] p<0,0001	34,70 % [19,30 %; 50,10 %] p<0,0001	3,40 [2,08; 5,56] p<0,0001
	> 75 Jahre	9/9 (100,0 %)	1,28 [0,03; 1,61]	12/24 (50,0 %)	7,69 [1,05; NA]	NA [NA; NA] NA	2,00 [1,34; 2,98] p=0,0007	50,00 % [30,00 %; 70,00 %] p<0,0001	4,65 [1,78; 12,11] p=0,0017
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	67/71 (94,4 %)	0,66 [0,30; 1,22]	42/98 (42,9 %)	7,69 [3,02; NA]	22,33 [7,54; 66,11] p<0,0001	2,20 [1,74; 2,79] p<0,0001	51,50 % [40,30 %; 62,70 %] p<0,0001	4,88 [3,19; 7,47] p<0,0001
	Weiblich	49/53 (92,5 %)	0,56 [0,03; 1,05]	41/76 (53,9 %)	4,43 [1,54; 14,00]	10,46 [3,43; 31,88] p<0,0001	1,71 [1,37; 2,14] p<0,0001	38,50 % [25,20 %; 51,80 %] p<0,0001	3,97 [2,51; 6,27] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	69/74 (93,2 %)	0,54 [0,23; 1,05]	19/52 (36,5 %)	15,70 [7,29; NA]	23,97 [8,23; 69,80] p<0,0001	2,55 [1,77; 3,67] p<0,0001	56,70 % [42,40 %; 71,00 %] p<0,0001	7,43 [4,14; 13,33] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	34/35 (97,1 %)	0,76 [0,03; 1,41]	21/44 (47,7 %)	4,43 [1,45; NA]	37,24 [4,68; 296,50] p<0,0001	2,04 [1,49; 2,79] p<0,0001	49,40 % [33,70 %; 65,20 %] p<0,0001	4,11 [2,28; 7,40] p<0,0001
	III	13/15 (86,7 %)	0,46 [0,03; 1,51]	31/56 (55,4 %)	2,76 [1,02; 8,74]	5,24 [1,08; 25,43] p=0,0276	1,57 [1,15; 2,13] p=0,0043	31,30 % [9,70 %; 52,90 %] p=0,0044	3,21 [1,61; 6,38] p=0,0009
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	59/64 (92,2 %)	0,95 [0,46; 1,31]	20/44 (45,5 %)	8,31 [2,89; NA]	14,16 [4,77; 42,07] p<0,0001	2,03 [1,46; 2,83] p<0,0001	46,70 % [30,60 %; 62,80 %] p<0,0001	5,60 [3,15; 9,97] p<0,0001
	1	57/60 (95,0 %)	0,36 [0,03; 0,76]	63/130 (48,5 %)	4,43 [1,91; 15,70]	20,21 [6,02; 67,82] p<0,0001	1,96 [1,63; 2,36] p<0,0001	46,50 % [36,30 %; 56,70 %] p<0,0001	4,52 [3,04; 6,71] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
ATT ^d	Gesamt- population	12/124 (9,7 %)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	3,15 [1,13; 8,77] p=0,0281	2,94 [1,12; 7,75] p=0,0290	6,00 % [1,00 %; 12,00 %] p=0,0321	2,23 [0,81; 6,11] p=0,1207

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	116/124 (93,5 %)	1,31 [1,22; 1,41]	67/174 (38,5 %)	15,70 [7,29; NA]	23,16 [10,63; 50,45] p<0,0001	2,43 [2,00; 2,95] p<0,0001	55,00 % [46,60 %; 63,50 %] p<0,0001	5,25 [3,75; 7,35] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	116/124 (93,5 %)	1,31 [1,22; 1,41]	58/174 (33,3 %)	8,31 [8,31; 8,31]	28,78 [13,16; 62,95] p<0,0001	2,79 [2,25; 3,46] p<0,0001	60,00 % [52,00 %; 68,00 %] p<0,0001	9,82 [6,61; 14,61] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	116/124 (93,5 %)	1,31 [1,22; 1,41]	67/174 (38,5 %)	15,70 [7,29; NA]	40,34 [13,97; 116,46] p<0,0001	2,17 [0,73; 6,50] p=0,1604	NA % [NA %; NA %] NA	6,00 [3,90; 9,23] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	75/78 (96,2 %)	1,31 [1,05; 1,41]	24/67 (35,8 %)	15,34 [7,29; NA]	44,79 [12,74; 157,50] p<0,0001	2,68 [1,94; 3,71] p<0,0001	60,30 % [48,10 %; 72,60 %] p<0,0001	6,19 [3,66; 10,48] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	32/37 (86,5 %)	1,28 [0,92; 1,45]	35/83 (42,2 %)	15,70 [3,06; NA]	8,78 [3,11; 24,79] p<0,0001	2,05 [1,55; 2,72] p<0,0001	44,30 % [29,00 %; 59,60 %] p<0,0001	4,05 [2,40; 6,84] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	> 75 Jahre	9/9 (100,0 %)	1,38 [0,03; 1,74]	8/24 (33,3 %)	NA [1,68; NA]	NA [NA; NA] NA	3,00 [1,70; 5,28] p=0,0001	66,70 % [47,80 %; 85,50 %] p<0,0001	5,43 [1,97; 14,99] p=0,0011
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	67/71 (94,4 %)	1,35 [1,02; 1,41]	32/98 (32,7 %)	NA [15,34; NA]	34,55 [11,57; 103,12] p<0,0001	2,89 [2,16; 3,86] p<0,0001	61,70 % [51,00 %; 72,40 %] p<0,0001	6,05 [3,80; 9,64] p<0,0001
	Weiblich	49/53 (92,5 %)	1,25 [0,69; 1,38]	35/76 (46,1 %)	8,31 [2,83; NA]	14,35 [4,71; 43,74] p<0,0001	2,01 [1,55; 2,59] p<0,0001	46,40 % [33,10 %; 59,70 %] p<0,0001	4,46 [2,73; 7,27] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	69/74 (93,2 %)	1,31 [1,18; 1,41]	17/52 (32,7 %)	15,70 [7,29; NA]	28,41 [9,68; 83,40] p<0,0001	2,85 [1,92; 4,23] p<0,0001	60,60 % [46,60 %; 74,50 %] p<0,0001	9,31 [4,96; 17,46] p<0,0001
	II	34/35 (97,1 %)	1,35 [0,99; 1,45]	15/44 (34,1 %)	NA [3,06; NA]	65,73 [8,18; 528,26] p<0,0001	2,85 [1,88; 4,31] p<0,0001	63,10 % [48,00 %; 78,10 %] p<0,0001	5,62 [2,90; 10,88] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	III	13/15 (86,7 %)	1,05 [0,03; 1,51]	25/56 (44,6 %)	8,74 [1,61; NA]	8,06 [1,66; 39,10] p=0,0040	1,94 [1,36; 2,76] p=0,0002	42,00 % [20,40 %; 63,60 %] p=0,0001	3,40 [1,67; 6,90] p=0,0007
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	59/64 (92,2 %)	1,35 [1,25; 1,41]	14/44 (31,8 %)	NA [7,29; NA]	25,29 [8,32; 76,86] p<0,0001	2,90 [1,87; 4,49] p<0,0001	60,40 % [45,10 %; 75,60 %] p<0,0001	8,20 [4,24; 15,84] p<0,0001
	1	57/60 (95,0 %)	1,28 [0,62; 1,41]	53/130 (40,8 %)	15,34 [3,48; NA]	27,60 [8,21; 92,80] p<0,0001	2,33 [1,88; 2,89] p<0,0001	54,20 % [44,10 %; 64,30 %] p<0,0001	4,76 [3,14; 7,22] p<0,0001

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 131 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Herzerkrankungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
ATT ^d	Gesamt- population	38/124 (30,6 %)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4 %)	NA [6,44; NA]	2,61 [1,48; 4,62] p=0,0009	2,12 [1,35; 3,32] p=0,0010	16,00 % [7,00 %; 26,00 %] p=0,0010	4,21 [2,41; 7,35] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	38/124 (30,6 %)	NA [NA; NA]	16/174 (9,2 %)	NA [NA; NA]	7,80 [3,05; 19,93] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	7,87 [3,32; 18,67] p<0,0001
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	38/124 (30,6 %)	NA [NA; NA]	16/174 (9,2 %)	NA [NA; NA]	4,36 [2,30; 8,28] p<0,0001	3,33 [1,95; 5,70] p<0,0001	21,40 % [12,30 %; 30,60 %] p<0,0001	4,30 [2,32; 7,97] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	21/78 (26,9 %)	NA [NA; NA]	3/67 (4,5 %)	NA [NA; NA]	7,86 [2,23; 27,74] p=0,0003	6,01 [1,88; 19,27] p=0,0025	22,40 % [11,40 %; 33,50 %] p<0,0001	7,05 [2,04; 24,30] p=0,0020
	65 - 75 Jahre	14/37 (37,8 %)	NA [1,77; NA]	11/83 (13,3 %)	NA [NA; NA]	3,98 [1,59; 9,98] p=0,0023	2,85 [1,44; 5,68] p=0,0028	24,60 % [7,30 %; 41,80 %] p=0,0052	3,82 [1,66; 8,79] p=0,0016

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,03; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [8,61; NA]	5,50 [0,74; 40,80] p=0,0790	4,00 [0,79; 20,15] p=0,0929	25,00 % [-7,70 %; 57,70 %] p=0,1343	8,87 [0,92; 85,31] p=0,0589
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	22/71 (31,0 %)	NA [NA; NA]	10/98 (10,2 %)	NA [NA; NA]	3,95 [1,73; 9,02] p=0,0007	3,04 [1,53; 6,01] p=0,0014	20,80 % [8,50 %; 33,10 %] p=0,0009	3,74 [1,70; 8,22] p=0,0010
	Weiblich	16/53 (30,2 %)	NA [NA; NA]	6/76 (7,9 %)	NA [NA; NA]	5,04 [1,82; 13,98] p=0,0010	3,82 [1,60; 9,13] p=0,0025	22,30 % [8,50 %; 36,10 %] p=0,0015	5,20 [1,92; 14,09] p=0,0012
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	21/74 (28,4 %)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8 %)	NA [NA; NA]	6,47 [1,82; 23,06] p=0,0015	4,92 [1,55; 15,64] p=0,0069	22,60 % [10,50 %; 34,70 %] p=0,0002	6,04 [1,76; 20,73] p=0,0043
	II	13/35 (37,1 %)	NA [2,04; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [8,08; NA]	4,61 [1,45; 14,65] p=0,0070	3,27 [1,29; 8,29] p=0,0127	25,80 % [7,20 %; 44,30 %] p=0,0065	6,06 [1,71; 21,47] p=0,0052

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	III	4/15 (26,7 %)	NA [1,35; NA]	4/56 (7,1 %)	NA [NA; NA]	4,73 [1,02; 21,85] p=0,0350	3,73 [1,05; 13,21] p=0,0410	19,50 % [-3,80 %; 42,90 %] p=0,1016	4,18 [1,04; 16,73] p=0,0433
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	13/64 (20,3 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	3,48 [0,93; 13,05] p=0,0535	2,98 [0,90; 9,84] p=0,0734	13,50 % [1,10 %; 25,80 %] p=0,0323	4,08 [1,11; 14,96] p=0,0342
	1	25/60 (41,7 %)	NA [2,04; NA]	13/130 (10,0 %)	NA [NA; NA]	6,43 [2,98; 13,87] p<0,0001	4,17 [2,29; 7,56] p<0,0001	31,70 % [18,20 %; 45,20 %] p<0,0001	5,29 [2,63; 10,65] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	8/124 (6,5 %)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0 %)	NA [NA; NA]	6,01 [1,25; 28,97] p=0,0254	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-14,00 %; 23,00 %] p=0,6427	5,73 [1,06; 30,84] p=0,0421
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
ATT ^d	Gesamt- population	8/124 (6,5 %)	NA [NA; NA]	24/174 (13,8 %)	NA [6,44; NA]	0,44 [0,19; 1,01] p=0,0524	0,47 [0,22; 1,02] p=0,0559	-7,00 % [-14,00 %; -1,00 %] p=0,0351	1,11 [0,45; 2,71] p=0,8247

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 132 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Augenerkrankungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	16/124 (12,9 %)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	4,15 [1,57; 10,93] p=0,0021	3,74 [1,51; 9,29] p=0,0045	9,50 % [3,00 %; 15,90 %] p=0,0043	5,25 [1,75; 15,73] p=0,0030
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	7/78 (9,0 %)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0 %)	NA [17,05; NA]	3,20 [0,64; 15,98] p=0,1375	3,01 [0,65; 13,98] p=0,1605	6,00 % [-1,50 %; 13,50 %] p=0,1194	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	4/83 (4,8 %)	NA [NA; NA]	4,61 [1,26; 16,88] p=0,0138	3,93 [1,22; 12,60] p=0,0215	14,10 % [0,70 %; 27,50 %] p=0,0397	4,03 [1,18; 13,76] p=0,0263
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [2,23; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	4/98 (4,1 %)	NA [17,05; NA]	3,41 [1,01; 11,56] p=0,0391	3,11 [1,00; 9,69] p=0,0509	8,60 % [-0,10 %; 17,30 %] p=0,0521	5,65 [1,22; 26,18] p=0,0267
	Weiblich	7/53 (13,2 %)	NA [NA; NA]	2/76 (2,6 %)	NA [NA; NA]	5,63 [1,12; 28,28] p=0,0208	5,02 [1,08; 23,22] p=0,0390	10,60 % [0,80 %; 20,40 %] p=0,0344	4,72 [0,98; 22,77] p=0,0534
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	11/74 (14,9 %)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8 %)	NA [17,05; NA]	4,37 [0,93; 20,60] p=0,0462	3,87 [0,89; 16,71] p=0,0704	11,00 % [1,40 %; 20,70 %] p=0,0251	NA [NA; NA] NA
	II	4/35 (11,4 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	1,76 [0,37; 8,46] p=0,4766	1,68 [0,40; 7,00] p=0,4788	4,60 % [-8,30 %; 17,50 %] p=0,4838	1,35 [0,30; 6,08] p=0,6920
	III	1/15 (6,7 %)	NA [1,87; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	3,93 [0,23; 66,79] p=0,3137	3,73 [0,25; 56,26] p=0,3412	4,90 % [-8,20 %; 18,00 %] p=0,4649	3,86 [0,24; 61,81] p=0,3392

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	9/64 (14,1 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	7,04 [0,86; 57,70] p=0,0387	6,19 [0,81; 47,11] p=0,0785	11,80 % [2,20 %; 21,40 %] p=0,0159	NA [NA; NA] NA
	1	7/60 (11,7 %)	NA [NA; NA]	5/130 (3,8 %)	NA [17,05; NA]	3,30 [1,00; 10,87] p=0,0399	3,03 [1,00; 9,17] p=0,0493	7,80 % [-0,90 %; 16,60 %] p=0,0805	3,55 [1,04; 12,15] p=0,0432
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 133 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	92/124 (74,2 %)	1,48 [1,45; 1,84]	56/174 (32,2 %)	NA [7,69; NA]	6,06 [3,63; 10,12] p<0,0001	2,31 [1,81; 2,93] p<0,0001	42,00 % [31,60 %; 52,40 %] p<0,0001	3,10 [2,19; 4,38] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	92/124 (74,2 %)	1,48 [1,45; 1,84]	68/174 (39,1 %)	10,45 [8,31; 10,45]	4,46 [2,69; 7,38] p<0,0001	1,89 [1,53; 2,34] p<0,0001	35,00 % [24,00 %; 46,00 %] p<0,0001	2,83 [2,00; 4,02] p<0,0001
Multivariab le Regression ^e	Gesamt- population	92/124 (74,2 %)	1,48 [1,45; 1,84]	56/174 (32,2 %)	NA [7,69; NA]	8,05 [4,03; 16,06] p<0,0001	2,91 [0,81; 10,42] p=0,0987	44,00 % [30,00 %; 58,00 %] p<0,0001	3,69 [2,29; 5,92] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	59/78 (75,6 %)	1,48 [1,41; 2,33]	21/67 (31,3 %)	10,45 [6,28; NA]	6,80 [3,28; 14,12] p<0,0001	2,41 [1,66; 3,52] p<0,0001	44,30 % [29,70 %; 58,90 %] p<0,0001	3,36 [1,97; 5,73] p<0,0001

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	25/37 (67,6 %)	1,51 [1,35; 2,04]	27/83 (32,5 %)	NA [5,03; NA]	4,32 [1,89; 9,88] p=0,0004	2,08 [1,42; 3,04] p=0,0002	35,00 % [16,90 %; 53,20 %] p=0,0002	2,62 [1,50; 4,58] p=0,0007
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	1,48 [0,03; 2,46]	8/24 (33,3 %)	NA [1,54; NA]	16,00 [1,69; 151,11] p=0,0051	2,67 [1,45; 4,91] p=0,0017	55,60 % [27,70 %; 83,40 %] p<0,0001	4,62 [1,65; 12,97] p=0,0037
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	58/71 (81,7 %)	1,48 [1,41; 1,87]	29/98 (29,6 %)	NA [7,56; NA]	10,62 [5,06; 22,28] p<0,0001	2,76 [2,00; 3,82] p<0,0001	52,10 % [39,30 %; 64,80 %] p<0,0001	4,31 [2,68; 6,94] p<0,0001
	Weiblich	34/53 (64,2 %)	1,61 [1,31; 2,56]	27/76 (35,5 %)	NA [4,73; NA]	3,25 [1,56; 6,75] p=0,0014	1,81 [1,25; 2,60] p=0,0014	28,60 % [11,80 %; 45,40 %] p=0,0008	2,08 [1,24; 3,50] p=0,0057
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	55/74 (74,3 %)	1,61 [1,45; 2,14]	18/52 (34,6 %)	10,45 [5,03; NA]	5,47 [2,52; 11,85] p<0,0001	2,15 [1,44; 3,19] p=0,0002	39,70 % [23,40 %; 56,00 %] p<0,0001	3,46 [1,95; 6,12] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	26/35 (74,3 %)	1,45 [1,28; 1,97]	14/44 (31,8 %)	NA [4,70; NA]	6,19 [2,30; 16,63] p=0,0002	2,33 [1,45; 3,75] p=0,0005	42,50 % [22,50 %; 62,40 %] p<0,0001	2,77 [1,42; 5,42] p=0,0029
	III	11/15 (73,3 %)	1,22 [0,23; 3,09]	15/56 (26,8 %)	NA [7,56; NA]	7,52 [2,07; 27,26] p=0,0010	2,74 [1,61; 4,65] p=0,0002	46,50 % [21,30 %; 71,80 %] p=0,0003	4,10 [1,84; 9,14] p=0,0006
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	43/64 (67,2 %)	1,84 [1,45; 3,09]	14/44 (31,8 %)	NA [5,03; NA]	4,39 [1,93; 9,98] p=0,0003	2,11 [1,33; 3,36] p=0,0016	35,40 % [17,40 %; 53,30 %] p=0,0001	2,71 [1,45; 5,06] p=0,0019
	1	49/60 (81,7 %)	1,45 [1,31; 1,64]	42/130 (32,3 %)	NA [7,56; NA]	9,33 [4,41; 19,76] p<0,0001	2,53 [1,92; 3,33] p<0,0001	49,40 % [36,70 %; 62,00 %] p<0,0001	3,80 [2,46; 5,88] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

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

Tabelle 134 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	88/124 (71,0 %)	1,68 [1,58; 1,87]	67/174 (38,5 %)	8,35 [5,03; NA]	3,90 [2,38; 6,39] p<0,0001	1,84 [1,48; 2,29] p<0,0001	32,50 % [21,70 %; 43,20 %] p<0,0001	2,45 [1,77; 3,40] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	88/124 (71,0 %)	1,68 [1,58; 1,87]	74/174 (42,5 %)	8,31 [4,57; 8,35]	3,28 [2,01; 5,36] p<0,0001	1,66 [1,35; 2,04] p<0,0001	28,00 % [17,00 %; 39,00 %] p<0,0001	2,38 [1,72; 3,28] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	88/124 (71,0 %)	1,68 [1,58; 1,87]	67/174 (38,5 %)	8,35 [5,03; NA]	5,02 [2,58; 9,76] p<0,0001	2,40 [0,76; 7,60] p=0,1316	34,00 % [19,00 %; 48,00 %] p<0,0001	2,97 [1,90; 4,65] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	55/78 (70,5 %)	1,74 [1,58; 2,00]	23/67 (34,3 %)	14,69 [5,29; NA]	4,58 [2,27; 9,22] p<0,0001	2,05 [1,43; 2,95] p<0,0001	36,20 % [21,00 %; 51,40 %] p<0,0001	2,82 [1,70; 4,70] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	25/37 (67,6 %)	1,61 [1,48; 2,20]	32/83 (38,6 %)	8,31 [4,43; NA]	3,32 [1,47; 7,52] p=0,0034	1,75 [1,23; 2,49] p=0,0018	29,00 % [10,70 %; 47,40 %] p=0,0020	2,27 [1,33; 3,88] p=0,0027
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	1,22 [0,03; 1,81]	12/24 (50,0 %)	3,61 [1,18; NA]	8,00 [0,86; 74,22] p=0,0450	1,78 [1,12; 2,82] p=0,0146	38,90 % [10,20 %; 67,60 %] p=0,0078	2,81 [1,11; 7,13] p=0,0298
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	53/71 (74,6 %)	1,68 [1,58; 2,00]	40/98 (40,8 %)	5,55 [4,43; NA]	4,27 [2,19; 8,34] p<0,0001	1,83 [1,39; 2,41] p<0,0001	33,80 % [19,80 %; 47,90 %] p<0,0001	2,30 [1,51; 3,51] p=0,0001
	Weiblich	35/53 (66,0 %)	1,71 [1,41; 1,94]	27/76 (35,5 %)	14,69 [6,87; NA]	3,53 [1,69; 7,38] p=0,0007	1,86 [1,30; 2,66] p=0,0007	30,50 % [13,80 %; 47,20 %] p=0,0003	2,63 [1,56; 4,44] p=0,0003
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	52/74 (70,3 %)	1,74 [1,61; 2,20]	17/52 (32,7 %)	14,69 [6,08; NA]	4,87 [2,27; 10,45] p<0,0001	2,15 [1,42; 3,26] p=0,0003	37,60 % [21,10 %; 54,00 %] p<0,0001	4,00 [2,17; 7,34] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	25/35 (71,4 %)	1,61 [1,38; 2,00]	18/44 (40,9 %)	4,73 [1,48; NA]	3,61 [1,40; 9,32] p=0,0072	1,75 [1,16; 2,64] p=0,0081	30,50 % [9,70 %; 51,40 %] p=0,0041	1,91 [1,04; 3,51] p=0,0372
	III	11/15 (73,3 %)	1,41 [0,79; 1,94]	22/56 (39,3 %)	NA [2,20; NA]	4,25 [1,20; 15,04] p=0,0197	1,87 [1,20; 2,92] p=0,0061	34,00 % [8,30 %; 59,80 %] p=0,0096	2,64 [1,25; 5,55] p=0,0107
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	42/64 (65,6 %)	1,74 [1,51; 2,23]	18/44 (40,9 %)	8,35 [5,03; NA]	2,76 [1,25; 6,09] p=0,0115	1,60 [1,08; 2,39] p=0,0196	24,70 % [6,10 %; 43,30 %] p=0,0093	2,59 [1,42; 4,73] p=0,0019
	1	46/60 (76,7 %)	1,64 [1,45; 1,81]	49/130 (37,7 %)	NA [4,43; NA]	5,43 [2,71; 10,89] p<0,0001	2,03 [1,57; 2,64] p<0,0001	39,00 % [25,40 %; 52,50 %] p<0,0001	2,79 [1,84; 4,23] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 135 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Erkrankungen des Immunsystems ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	100/124 (80,6 %)	1,74 [1,68; 1,81]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	237,50 [69,75; 808,75] p<0,0001	46,77 [15,18; 144,09] p<0,0001	78,90 % [71,70 %; 86,10 %] p<0,0001	177,13 [43,13; 727,35] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	100/124 (80,6 %)	1,74 [1,68; 1,81]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	329,18 [80,40; 1347,80] p<0,0001	64,52 [17,18; 242,36] p<0,0001	79,00 % [72,00 %; 86,00 %] p<0,0001	162,58 [41,36; 639,03] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	100/124 (80,6 %)	1,74 [1,68; 1,81]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	223,85 [49,87; 1004,80] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	64/78 (82,1 %)	1,74 [1,68; 1,84]	2/67 (3,0 %)	NA [NA; NA]	148,57 [32,45; 680,16] p<0,0001	27,49 [6,99; 108,06] p<0,0001	79,10 % [69,60 %; 88,50 %] p<0,0001	125,59 [17,22; 915,82] p<0,0001

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	28/37 (75,7 %)	1,74 [1,64; 1,91]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	255,11 [30,93; 2104,30] p<0,0001	62,81 [8,88; 444,43] p<0,0001	74,50 % [60,40 %; 88,50 %] p<0,0001	162,71 [21,59; 1226,00] p<0,0001
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	1,77 [0,66; 1,91]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	88,90 % [68,40 %; 100,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	57/71 (80,3 %)	1,81 [1,68; 1,91]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	394,93 [50,59; 3083,00] p<0,0001	78,68 [11,16; 554,84] p<0,0001	79,30 % [69,80 %; 88,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	43/53 (81,1 %)	1,74 [1,64; 1,81]	2/76 (2,6 %)	NA [NA; NA]	159,10 [33,30; 760,17] p<0,0001	30,83 [7,80; 121,78] p<0,0001	78,50 % [67,40 %; 89,60 %] p<0,0001	81,74 [19,15; 348,93] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	61/74 (82,4 %)	1,74 [1,64; 1,81]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	239,31 [30,27; 1892,10] p<0,0001	42,86 [6,14; 299,44] p=0,0002	80,50 % [71,10 %; 89,90 %] p<0,0001	108,04 [14,84; 786,60] p<0,0001

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

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	30/35 (85,7 %)	1,71 [1,64; 1,87]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	85,70 % [74,10 %; 97,30 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	III	9/15 (60,0 %)	2,22 [1,51; 2,79]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	82,50 [8,86; 768,18] p<0,0001	33,60 [4,61; 244,78] p=0,0005	58,20 % [33,20 %; 83,20 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	54/64 (84,4 %)	1,68 [1,64; 1,81]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	84,40 % [75,50 %; 93,30 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	1	46/60 (76,7 %)	1,81 [1,71; 1,84]	3/130 (2,3 %)	NA [NA; NA]	139,10 [38,22; 506,19] p<0,0001	33,22 [10,76; 102,55] p<0,0001	74,40 % [63,40 %; 85,40 %] p<0,0001	116,88 [27,51; 496,51] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt-population	21/124 (16,9 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	17,53 [4,03; 76,32] p<0,0001	14,73 [3,52; 61,69] p=0,0002	15,80 % [9,00 %; 22,60 %] p<0,0001	14,00 [3,28; 59,80] p=0,0004

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
ATT ^d	Gesamt- population	21/124 (16,9 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	18,94 [4,13; 86,72] p=0,0002	15,90 [3,60; 70,13] p=0,0003	16,00 % [9,00 %; 23,00 %] p<0,0001	15,35 [3,42; 68,98] p=0,0004
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	21/124 (16,9 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	22,37 [3,14; 159,16] p=0,0019	NA [NA; NA] NA	11,00 % [-8,00 %; 31,00 %] p=0,2581	13,23 [2,35; 74,68] p=0,0034
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	15/78 (19,2 %)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0 %)	NA [NA; NA]	7,74 [1,70; 35,22] p=0,0025	6,44 [1,53; 27,16] p=0,0112	16,20 % [6,60 %; 25,90 %] p=0,0010	5,80 [1,32; 25,44] p=0,0197
	65 - 75 Jahre	3/37 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,10 % [-0,70 %; 16,90 %] p=0,0708	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [1,45; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Männlich	14/71 (19,7 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	23,82 [3,05; 185,99] p<0,0001	19,32 [2,60; 143,59] p=0,0038	18,70 % [9,20 %; 28,20 %] p=0,0001	17,91 [2,35; 136,45] p=0,0054
	Weiblich	7/53 (13,2 %)	NA [NA; NA]	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA]	11,41 [1,36; 95,77] p=0,0061	10,04 [1,27; 79,21] p=0,0286	11,90 % [2,40 %; 21,40 %] p=0,0138	9,86 [1,21; 80,10] p=0,0323
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	12/74 (16,2 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,20 % [7,80 %; 24,60 %] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
	II	7/35 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [6,70 %; 33,30 %] p=0,0031	NA [NA; NA] NA
	III	2/15 (13,3 %)	NA [2,40; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	8,46 [0,71; 100,58] p=0,0499	7,47 [0,72; 76,88] p=0,0911	11,50 % [-6,00 %; 29,10 %] p=0,1971	5,57 [0,50; 62,38] p=0,1635
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	0	14/64 (21,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,90 % [11,70 %; 32,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	1	7/60 (11,7 %)	NA [NA; NA]	2/130 (1,5 %)	NA [NA; NA]	8,45 [1,70; 42,02] p=0,0023	7,58 [1,62; 35,42] p=0,0100	10,10 % [1,70 %; 18,50 %] p=0,0180	6,65 [1,37; 32,30] p=0,0187

a: MedDRA-Version 23.0
b: ITT-Population
c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores
e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Tabelle 136 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	66/124 (53,2 %)	3,94 [2,79; NA]	58/174 (33,3 %)	13,57 [7,98; NA]	2,28 [1,42; 3,65] p=0,0006	1,60 [1,22; 2,09] p=0,0006	19,90 % [8,70 %; 31,10 %] p=0,0005	2,05 [1,41; 2,99] p=0,0002
ATT ^d	Gesamt- population	66/124 (53,2 %)	3,94 [2,79; NA]	67/174 (38,5 %)	6,44 [6,44; 8,31]	1,84 [1,15; 2,93] p=0,0106	1,39 [1,08; 1,79] p=0,0097	15,00 % [4,00 %; 26,00 %] p=0,0098	3,40 [2,23; 5,21] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	66/124 (53,2 %)	3,94 [2,79; NA]	58/174 (33,3 %)	13,57 [7,98; NA]	1,94 [1,00; 3,75] p=0,0482	2,17 [0,69; 6,77] p=0,1792	12,00 % [-3,00 %; 27,00 %] p=0,1063	1,83 [1,11; 3,02] p=0,0182
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	41/78 (52,6 %)	4,24 [2,76; NA]	23/67 (34,3 %)	8,31 [7,29; NA]	2,12 [1,08; 4,15] p=0,0280	1,53 [1,03; 2,27] p=0,0334	18,20 % [2,40 %; 34,10 %] p=0,0244	2,06 [1,17; 3,62] p=0,0123
	65 - 75 Jahre	19/37 (51,4 %)	4,43 [2,00; NA]	27/83 (32,5 %)	13,57 [4,99; NA]	2,19 [0,99; 4,83] p=0,0512	1,58 [1,02; 2,45] p=0,0424	18,80 % [-0,20 %; 37,80 %] p=0,0522	2,00 [1,08; 3,71] p=0,0278
	> 75 Jahre	6/9 (66,7 %)	1,97 [0,03; NA]	8/24 (33,3 %)	NA [3,29; NA]	4,00 [0,79; 20,32] p=0,0893	2,00 [0,96; 4,15] p=0,0629	33,30 % [-2,80 %; 69,40 %] p=0,0704	2,83 [0,97; 8,25] p=0,0570
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	35/71 (49,3 %)	4,37 [2,76; NA]	32/98 (32,7 %)	13,57 [5,55; NA]	2,00 [1,07; 3,76] p=0,0295	1,51 [1,04; 2,18] p=0,0289	16,60 % [1,80 %; 31,50 %] p=0,0284	1,82 [1,09; 3,03] p=0,0209
	Weiblich	31/53 (58,5 %)	2,92 [1,54; NA]	26/76 (34,2 %)	14,88 [6,44; NA]	2,71 [1,31; 5,58] p=0,0065	1,71 [1,16; 2,51] p=0,0064	24,30 % [7,30 %; 41,30 %] p=0,0052	2,36 [1,35; 4,12] p=0,0026
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	I	43/74 (58,1 %)	3,22 [2,43; 4,89]	18/52 (34,6 %)	8,31 [4,80; NA]	2,62 [1,26; 5,46] p=0,0097	1,68 [1,10; 2,56] p=0,0158	23,50 % [6,40 %; 40,60 %] p=0,0072	2,32 [1,28; 4,18] p=0,0052
	II	14/35 (40,0 %)	NA [3,71; NA]	10/44 (22,7 %)	NA [4,89; NA]	2,27 [0,85; 6,02] p=0,0994	1,76 [0,89; 3,47] p=0,1029	17,30 % [-3,10 %; 37,70 %] p=0,0972	1,46 [0,64; 3,31] p=0,3712
	III	9/15 (60,0 %)	1,25 [0,92; NA]	19/56 (33,9 %)	14,88 [8,18; NA]	2,92 [0,91; 9,43] p=0,0685	1,77 [1,02; 3,07] p=0,0428	26,10 % [-1,60 %; 53,80 %] p=0,0653	3,15 [1,34; 7,43] p=0,0086
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	35/64 (54,7 %)	3,25 [2,00; NA]	18/44 (40,9 %)	8,18 [4,99; NA]	1,74 [0,80; 3,79] p=0,1613	1,34 [0,88; 2,03] p=0,1748	13,80 % [-5,20 %; 32,70 %] p=0,1545	2,50 [1,29; 4,85] p=0,0065
	1	31/60 (51,7 %)	4,37 [2,73; NA]	40/130 (30,8 %)	15,54 [7,98; NA]	2,40 [1,28; 4,51] p=0,0058	1,68 [1,18; 2,40] p=0,0043	20,90 % [6,00 %; 35,80 %] p=0,0061	1,81 [1,12; 2,94] p=0,0158
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	34/124 (27,4 %)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4 %)	NA [NA; NA]	2,25 [1,26; 4,02] p=0,0054	1,91 [1,20; 3,03] p=0,0061	13,10 % [3,60 %; 22,50 %] p=0,0066	1,42 [0,84; 2,41] p=0,1901
Multivariable Regression ^c	Gesamt- population	34/124 (27,4 %)	NA [NA; NA]	25/174 (14,4 %)	NA [NA; NA]	2,31 [1,03; 5,15] p=0,0412	NA [NA; NA] NA	10,00 % [-5,00 %; 25,00 %] p=0,1921	1,31 [0,64; 2,69] p=0,4540
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	25/78 (32,1 %)	NA [31,51; NA]	10/67 (14,9 %)	NA [NA; NA]	2,69 [1,18; 6,12] p=0,0166	2,15 [1,11; 4,14] p=0,0225	17,10 % [3,70 %; 30,50 %] p=0,0124	1,72 [0,82; 3,62] p=0,1521
	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	12/83 (14,5 %)	NA [15,54; NA]	1,38 [0,49; 3,85] p=0,5381	1,31 [0,56; 3,06] p=0,5341	4,50 % [-10,30 %; 19,20 %] p=0,5523	0,79 [0,30; 2,07] p=0,6268
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [2,69; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	2,00 [0,28; 14,53] p=0,4945	1,78 [0,35; 8,96] p=0,4855	9,70 % [-20,50 %; 39,90 %] p=0,5282	1,51 [0,25; 9,06] p=0,6532
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Männlich	19/71 (26,8 %)	NA [NA; NA]	18/98 (18,4 %)	NA [NA; NA]	1,62 [0,78; 3,38] p=0,1941	1,46 [0,83; 2,57] p=0,1938	8,40 % [-4,40 %; 21,20 %] p=0,2001	1,03 [0,54; 1,97] p=0,9365
	Weiblich	15/53 (28,3 %)	NA [31,51; NA]	7/76 (9,2 %)	NA [15,54; NA]	3,89 [1,46; 10,37] p=0,0047	3,07 [1,35; 7,02] p=0,0077	19,10 % [5,30 %; 32,90 %] p=0,0065	2,50 [1,00; 6,25] p=0,0508
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	19/74 (25,7 %)	NA [NA; NA]	9/52 (17,3 %)	NA [NA; NA]	1,65 [0,68; 4,01] p=0,2679	1,48 [0,73; 3,02] p=0,2758	8,40 % [-5,90 %; 22,70 %] p=0,2518	1,10 [0,49; 2,46] p=0,8244
	II	8/35 (22,9 %)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	2,96 [0,81; 10,82] p=0,0924	2,51 [0,82; 7,67] p=0,1051	13,80 % [-2,50 %; 30,10 %] p=0,0979	1,89 [0,56; 6,33] p=0,3050
	III	7/15 (46,7 %)	1,84 [0,99; NA]	9/56 (16,1 %)	NA [9,27; NA]	4,57 [1,32; 15,79] p=0,0124	2,90 [1,30; 6,51] p=0,0096	30,60 % [3,60 %; 57,60 %] p=0,0264	3,04 [1,12; 8,27] p=0,0291
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	0	16/64 (25,0 %)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [8,18; NA]	2,11 [0,75; 5,92] p=0,1516	1,83 [0,78; 4,32] p=0,1653	11,40 % [-3,30 %; 26,00 %] p=0,1291	1,55 [0,61; 3,99] p=0,3587
	1	18/60 (30,0 %)	NA [31,51; NA]	19/130 (14,6 %)	NA [15,54; NA]	2,50 [1,20; 5,23] p=0,0130	2,05 [1,16; 3,62] p=0,0130	15,40 % [2,30 %; 28,50 %] p=0,0212	1,42 [0,73; 2,78] p=0,3018
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	30/124 (24,2 %)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9 %)	NA [NA; NA]	1,82 [1,01; 3,26] p=0,0443	1,62 [1,01; 2,60] p=0,0454	9,30 % [0,00 %; 18,50 %] p=0,0491	1,87 [1,06; 3,30] p=0,0309
ATT ^d	Gesamt- population	30/124 (24,2 %)	NA [NA; NA]	32/174 (18,4 %)	8,18 [6,44; NA]	1,44 [0,82; 2,53] p=0,2059	1,33 [0,85; 2,08] p=0,2046	6,00 % [-3,00 %; 15,00 %] p=0,2114	2,76 [1,46; 5,21] p=0,0018
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	21/78 (26,9 %)	NA [NA; NA]	9/67 (13,4 %)	NA [NA; NA]	2,37 [1,00; 5,62] p=0,0463	2,00 [0,99; 4,07] p=0,0547	13,50 % [0,70 %; 26,30 %] p=0,0387	2,69 [1,10; 6,58] p=0,0304

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	14/83 (16,9 %)	NA [15,54; NA]	1,15 [0,42; 3,14] p=0,7856	1,12 [0,49; 2,55] p=0,7839	2,10 % [-12,90 %; 17,00 %] p=0,7883	1,20 [0,46; 3,13] p=0,7030
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [2,69; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	2,00 [0,28; 14,53] p=0,4945	1,78 [0,35; 8,96] p=0,4855	9,70 % [-20,50 %; 39,90 %] p=0,5282	1,51 [0,25; 9,06] p=0,6532
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	17/71 (23,9 %)	NA [NA; NA]	16/98 (16,3 %)	NA [NA; NA]	1,61 [0,75; 3,46] p=0,2190	1,47 [0,80; 2,70] p=0,2190	7,60 % [-4,70 %; 19,90 %] p=0,2260	1,53 [0,74; 3,16] p=0,2517
	Weiblich	13/53 (24,5 %)	NA [NA; NA]	10/76 (13,2 %)	NA [15,54; NA]	2,15 [0,86; 5,35] p=0,0982	1,86 [0,88; 3,93] p=0,1018	11,40 % [-2,50 %; 25,20 %] p=0,1077	2,46 [0,98; 6,19] p=0,0550
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	16/74 (21,6 %)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4 %)	NA [NA; NA]	1,52 [0,60; 3,86] p=0,3820	1,41 [0,65; 3,04] p=0,3870	6,20 % [-7,30 %; 19,80 %] p=0,3677	1,43 [0,59; 3,48] p=0,4321

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	7/35 (20,0 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	3,42 [0,81; 14,35] p=0,0820	2,93 [0,82; 10,53] p=0,0987	13,20 % [-2,00 %; 28,40 %] p=0,0892	2,36 [0,60; 9,21] p=0,2182
	III	7/15 (46,7 %)	1,84 [0,99; NA]	11/56 (19,6 %)	NA [8,18; NA]	3,58 [1,07; 12,00] p=0,0339	2,38 [1,11; 5,07] p=0,0251	27,00 % [-0,30 %; 54,30 %] p=0,0524	4,49 [1,57; 12,89] p=0,0052
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	15/64 (23,4 %)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [8,18; NA]	1,94 [0,69; 5,47] p=0,2081	1,72 [0,72; 4,08] p=0,2200	9,80 % [-4,70 %; 24,30 %] p=0,1855	2,49 [0,85; 7,31] p=0,0968
	1	15/60 (25,0 %)	NA [NA; NA]	20/130 (15,4 %)	NA [15,54; NA]	1,83 [0,86; 3,90] p=0,1130	1,63 [0,90; 2,95] p=0,1100	9,60 % [-3,00 %; 22,20 %] p=0,1344	1,74 [0,86; 3,53] p=0,1249

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 137 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	25/124 (20,2 %)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8 %)	NA [NA; NA]	2,33 [1,20; 4,54] p=0,0112	2,06 [1,17; 3,65] p=0,0130	10,40 % [2,10 %; 18,70 %] p=0,0144	2,15 [1,12; 4,13] p=0,0215
Multivariable Regression ^c	Gesamt- population	25/124 (20,2 %)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8 %)	NA [NA; NA]	2,81 [1,15; 6,86] p=0,0235	NA [NA; NA] NA	9,00 % [-6,00 %; 24,00 %] p=0,2482	2,75 [1,18; 6,45] p=0,0197
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	14/78 (17,9 %)	NA [NA; NA]	8/67 (11,9 %)	NA [NA; NA]	1,61 [0,63; 4,12] p=0,3163	1,50 [0,67; 3,36] p=0,3210	6,00 % [-5,50 %; 17,50 %] p=0,3068	1,35 [0,55; 3,31] p=0,5126
	65 - 75 Jahre	8/37 (21,6 %)	NA [NA; NA]	7/83 (8,4 %)	NA [12,52; NA]	3,00 [1,00; 9,01] p=0,0446	2,56 [1,00; 6,55] p=0,0490	13,20 % [-1,40 %; 27,70 %] p=0,0756	3,38 [1,10; 10,39] p=0,0332

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [1,58; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	5,50 [0,74; 40,80] p=0,0790	4,00 [0,79; 20,15] p=0,0929	25,00 % [-7,70 %; 57,70 %] p=0,1343	4,01 [0,67; 24,06] p=0,1284
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	13/71 (18,3 %)	NA [NA; NA]	11/98 (11,2 %)	NA [12,52; NA]	1,77 [0,74; 4,23] p=0,1941	1,63 [0,78; 3,43] p=0,1965	7,10 % [-3,90 %; 18,00 %] p=0,2049	1,90 [0,79; 4,56] p=0,1531
	Weiblich	12/53 (22,6 %)	NA [NA; NA]	6/76 (7,9 %)	NA [NA; NA]	3,42 [1,19; 9,79] p=0,0178	2,87 [1,15; 7,16] p=0,0240	14,70 % [2,00 %; 27,50 %] p=0,0239	2,54 [0,95; 6,78] p=0,0631
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	14/74 (18,9 %)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6 %)	NA [NA; NA]	2,19 [0,74; 6,53] p=0,1524	1,97 [0,76; 5,13] p=0,1659	9,30 % [-2,70 %; 21,30 %] p=0,1284	2,94 [0,89; 9,76] p=0,0773
	II	6/35 (17,1 %)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [12,52; NA]	2,07 [0,54; 8,00] p=0,2881	1,89 [0,58; 6,17] p=0,2940	8,10 % [-7,00 %; 23,20 %] p=0,2960	2,04 [0,51; 8,23] p=0,3141

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	III	5/15 (33,3 %)	NA [1,35; NA]	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	5,10 [1,24; 20,95] p=0,0166	3,73 [1,24; 11,22] p=0,0190	24,40 % [-0,60 %; 49,40 %] p=0,0557	3,86 [1,11; 13,39] p=0,0331
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	9/64 (14,1 %)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	1,64 [0,47; 5,69] p=0,4374	1,55 [0,51; 4,71] p=0,4426	5,00 % [-7,10 %; 17,00 %] p=0,4179	1,36 [0,42; 4,42] p=0,6130
	1	16/60 (26,7 %)	NA [NA; NA]	13/130 (10,0 %)	NA [NA; NA]	3,27 [1,46; 7,36] p=0,0031	2,67 [1,37; 5,18] p=0,0038	16,70 % [4,30 %; 29,00 %] p=0,0080	3,07 [1,39; 6,78] p=0,0056
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 138 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Untersuchungen ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	67/124 (54,0 %)	2,33 [1,84; 4,93]	19/174 (10,9 %)	NA [NA; NA]	9,59 [5,30; 17,35] p<0,0001	4,95 [3,14; 7,79] p<0,0001	43,10 % [33,20 %; 53,00 %] p<0,0001	6,62 [3,91; 11,23] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	67/124 (54,0 %)	2,33 [1,84; 4,93]	8/174 (4,6 %)	NA [NA; NA]	24,12 [10,95; 53,10] p<0,0001	11,63 [5,82; 23,23] p<0,0001	49,00 % [40,00 %; 59,00 %] p<0,0001	15,49 [7,36; 32,59] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	67/124 (54,0 %)	2,33 [1,84; 4,93]	19/174 (10,9 %)	NA [NA; NA]	16,23 [6,91; 38,14] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	40,00 % [24,00 %; 56,00 %] p<0,0001	9,79 [4,97; 19,27] p<0,0001

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	43/78 (55,1 %)	1,94 [1,71; NA]	5/67 (7,5 %)	NA [NA; NA]	15,23 [5,52; 42,02] p<0,0001	7,39 [3,10; 17,57] p<0,0001	47,70 % [35,00 %; 60,40 %] p<0,0001	9,84 [3,81; 25,41] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	19/37 (51,4 %)	2,50 [2,04; NA]	12/83 (14,5 %)	NA [NA; NA]	6,25 [2,57; 15,19] p<0,0001	3,55 [1,93; 6,54] p<0,0001	36,90 % [19,10 %; 54,70 %] p<0,0001	4,53 [2,16; 9,49] p<0,0001
	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	2,10 [1,15; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [7,69; NA]	13,75 [1,95; 97,18] p=0,0036	6,67 [1,56; 28,42] p=0,0103	47,20 % [12,90 %; 81,50 %] p=0,0070	14,39 [1,68; 123,54] p=0,0150
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	36/71 (50,7 %)	2,50 [1,74; NA]	12/98 (12,2 %)	NA [NA; NA]	7,37 [3,44; 15,80] p<0,0001	4,14 [2,32; 7,38] p<0,0001	38,50 % [25,10 %; 51,80 %] p<0,0001	5,15 [2,62; 10,13] p<0,0001
	Weiblich	31/53 (58,5 %)	2,04 [1,71; 6,50]	7/76 (9,2 %)	NA [NA; NA]	13,89 [5,37; 35,92] p<0,0001	6,35 [3,03; 13,33] p<0,0001	49,30 % [34,50 %; 64,10 %] p<0,0001	9,15 [3,94; 21,30] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	36/74 (48,6 %)	4,93 [1,84; NA]	3/52 (5,8 %)	NA [NA; NA]	15,47 [4,43; 54,10] p<0,0001	8,43 [2,74; 25,93] p=0,0002	42,90 % [29,80 %; 55,90 %] p<0,0001	13,33 [3,85; 46,14] p<0,0001
	II	21/35 (60,0 %)	2,04 [1,61; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [7,69; NA]	9,50 [3,18; 28,39] p<0,0001	4,40 [1,99; 9,71] p=0,0002	46,40 % [27,20 %; 65,50 %] p<0,0001	6,17 [2,32; 16,40] p=0,0003
	III	10/15 (66,7 %)	2,00 [0,33; 2,86]	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	14,00 [3,69; 53,15] p<0,0001	5,33 [2,44; 11,63] p<0,0001	54,20 % [28,80 %; 79,50 %] p<0,0001	7,03 [2,65; 18,64] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	35/64 (54,7 %)	2,60 [1,84; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	9,41 [3,28; 26,98] p<0,0001	4,81 [2,05; 11,31] p=0,0003	43,30 % [27,90 %; 58,70 %] p<0,0001	7,03 [2,66; 18,59] p<0,0001
	1	32/60 (53,3 %)	1,94 [1,61; NA]	14/130 (10,8 %)	NA [NA; NA]	9,47 [4,47; 20,08] p<0,0001	4,95 [2,86; 8,57] p<0,0001	42,60 % [28,90 %; 56,30 %] p<0,0001	6,49 [3,40; 12,39] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	22/124 (17,7 %)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	6,04 [2,37; 15,39] p<0,0001	5,14 [2,15; 12,32] p=0,0002	14,30 % [7,00 %; 21,50 %] p=0,0001	5,47 [2,17; 13,76] p=0,0003
ATT ^d	Gesamt- population	22/124 (17,7 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	20,58 [4,42; 95,74] p=0,0001	17,11 [3,82; 76,67] p=0,0002	17,00 % [10,00 %; 24,00 %] p<0,0001	16,45 [3,59; 75,44] p=0,0003
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	22/124 (17,7 %)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	6,16 [1,78; 21,31] p=0,0041	NA [NA; NA] NA	10,00 % [-10,00 %; 30,00 %] p=0,3158	5,25 [1,59; 17,37] p=0,0065
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	15/78 (19,2 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,20 % [10,50 %; 28,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	6/83 (7,2 %)	NA [NA; NA]	2,00 [0,57; 7,04] p=0,2726	1,87 [0,61; 5,74] p=0,2744	6,30 % [-6,10 %; 18,60 %] p=0,3183	2,31 [0,66; 8,12] p=0,1933

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,68; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	3/98 (3,1 %)	NA [NA; NA]	4,60 [1,20; 17,65] p=0,0166	4,14 [1,16; 14,75] p=0,0284	9,60 % [1,20 %; 18,10 %] p=0,0259	3,92 [1,04; 14,73] p=0,0432
	Weiblich	13/53 (24,5 %)	NA [NA; NA]	3/76 (3,9 %)	NA [NA; NA]	7,91 [2,13; 29,41] p=0,0005	6,21 [1,86; 20,74] p=0,0030	20,60 % [8,20 %; 33,00 %] p=0,0011	7,31 [2,00; 26,76] p=0,0027
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	12/74 (16,2 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	9,87 [1,24; 78,49] p=0,0097	8,43 [1,13; 62,87] p=0,0375	14,30 % [5,10 %; 23,50 %] p=0,0023	8,53 [1,11; 65,65] p=0,0395
	II	9/35 (25,7 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	14,88 [1,78; 124,33] p=0,0020	11,31 [1,50; 85,10] p=0,0184	23,40 % [8,30 %; 38,60 %] p=0,0024	11,15 [1,38; 89,96] p=0,0235

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	1/15 (6,7 %)	NA [2,96; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	1,93 [0,16; 22,83] p=0,5992	1,87 [0,18; 19,22] p=0,5998	3,10 % [-10,40 %; 16,60 %] p=0,6538	1,85 [0,17; 20,43] p=0,6156
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	13/64 (20,3 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	10,96 [1,38; 87,21] p=0,0063	8,94 [1,21; 65,87] p=0,0316	18,00 % [7,20 %; 28,80 %] p=0,0011	8,85 [1,16; 67,71] p=0,0357
	1	9/60 (15,0 %)	NA [NA; NA]	5/130 (3,8 %)	NA [NA; NA]	4,41 [1,41; 13,80] p=0,0064	3,90 [1,36; 11,14] p=0,0110	11,20 % [1,50 %; 20,80 %] p=0,0231	4,48 [1,43; 14,03] p=0,0099

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

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

Tabelle 139 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	88/124 (71,0 %)	1,68 [1,45; 1,87]	22/174 (12,6 %)	NA [NA; NA]	16,89 [9,35; 30,52] p<0,0001	5,61 [3,74; 8,43] p<0,0001	58,30 % [48,90 %; 67,70 %] p<0,0001	9,01 [5,52; 14,71] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	88/124 (71,0 %)	1,68 [1,45; 1,87]	31/174 (17,8 %)	10,35 [10,35; NA]	11,49 [6,63; 19,93] p<0,0001	4,05 [2,88; 5,69] p<0,0001	53,00 % [44,00 %; 63,00 %] p<0,0001	12,24 [7,04; 21,31] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	88/124 (71,0 %)	1,68 [1,45; 1,87]	22/174 (12,6 %)	NA [NA; NA]	28,68 [11,85; 69,43] p<0,0001	2,70 [0,00; 234025,00] p=0,4883	51,00 % [35,00 %; 67,00 %] p<0,0001	12,29 [6,61; 22,83] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	57/78 (73,1 %)	1,68 [1,48; 1,91]	7/67 (10,4 %)	NA [NA; NA]	23,27 [9,19; 58,91] p<0,0001	7,00 [3,43; 14,28] p<0,0001	62,60 % [50,40 %; 74,90 %] p<0,0001	14,63 [5,85; 36,59] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	23/37 (62,2 %)	1,45 [1,05; 2,33]	9/83 (10,8 %)	NA [NA; NA]	13,51 [5,18; 35,25] p<0,0001	5,73 [2,94; 11,16] p<0,0001	51,30 % [34,30 %; 68,30 %] p<0,0001	7,67 [3,53; 16,66] p<0,0001
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	1,74 [0,03; 2,66]	6/24 (25,0 %)	NA [5,32; NA]	24,00 [2,47; 233,45] p=0,0011	3,56 [1,71; 7,38] p=0,0007	63,90 % [37,00 %; 90,80 %] p<0,0001	5,38 [1,73; 16,69] p=0,0036
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	49/71 (69,0 %)	1,64 [1,31; 1,91]	14/98 (14,3 %)	NA [NA; NA]	13,36 [6,27; 28,49] p<0,0001	4,83 [2,90; 8,04] p<0,0001	54,70 % [41,90 %; 67,50 %] p<0,0001	7,34 [3,96; 13,59] p<0,0001
	Weiblich	39/53 (73,6 %)	1,71 [1,45; 1,94]	8/76 (10,5 %)	NA [NA; NA]	23,68 [9,12; 61,45] p<0,0001	6,99 [3,56; 13,73] p<0,0001	63,10 % [49,30 %; 76,80 %] p<0,0001	12,16 [5,40; 27,35] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	52/74 (70,3 %)	1,84 [1,51; 2,27]	7/52 (13,5 %)	NA [10,35; NA]	15,20 [5,94; 38,88] p<0,0001	5,22 [2,58; 10,56] p<0,0001	56,80 % [42,90 %; 70,80 %] p<0,0001	11,77 [4,66; 29,73] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	II	23/35 (65,7 %)	1,61 [0,49; 1,91]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	14,95 [4,67; 47,86] p<0,0001	5,78 [2,45; 13,65] p<0,0001	54,40 % [36,00 %; 72,70 %] p<0,0001	7,80 [2,95; 20,59] p<0,0001
	III	13/15 (86,7 %)	1,22 [0,03; 1,87]	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	66,30 [11,53; 381,24] p<0,0001	9,71 [4,11; 22,93] p<0,0001	77,70 % [59,00 %; 96,50 %] p<0,0001	16,29 [5,67; 46,77] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	41/64 (64,1 %)	1,87 [1,48; 2,27]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	17,83 [5,66; 56,17] p<0,0001	7,05 [2,72; 18,26] p<0,0001	55,00 % [40,50 %; 69,50 %] p<0,0001	13,78 [4,26; 44,59] p<0,0001
	1	47/60 (78,3 %)	1,51 [1,18; 1,71]	18/130 (13,8 %)	NA [NA; NA]	22,50 [10,20; 49,59] p<0,0001	5,66 [3,61; 8,86] p<0,0001	64,50 % [52,50 %; 76,50 %] p<0,0001	9,44 [5,34; 16,70] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	29/124 (23,4 %)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9 %)	NA [NA; NA]	10,32 [3,87; 27,54] p<0,0001	8,14 [3,24; 20,44] p<0,0001	20,50 % [12,70 %; 28,40 %] p<0,0001	8,09 [3,13; 20,90] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
ATT ^d	Gesamt- population	29/124 (23,4 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	19,50 [5,45; 69,85] p<0,0001	15,17 [4,44; 51,89] p<0,0001	22,00 % [14,00 %; 29,00 %] p<0,0001	14,86 [4,25; 51,93] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	29/124 (23,4 %)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9 %)	NA [NA; NA]	22,75 [6,25; 82,81] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	16,25 [4,94; 53,47] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	20/78 (25,6 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	22,76 [2,96; 174,87] p<0,0001	17,18 [2,37; 124,63] p=0,0049	24,10 % [14,00 %; 34,30 %] p<0,0001	16,71 [2,24; 124,57] p=0,0060
	65 - 75 Jahre	6/37 (16,2 %)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6 %)	NA [NA; NA]	5,16 [1,22; 21,93] p=0,0159	4,49 [1,19; 16,98] p=0,0270	12,60 % [0,10 %; 25,10 %] p=0,0488	4,57 [1,14; 18,29] p=0,0317
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [1,28; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	11,50 [1,01; 131,28] p=0,0244	8,00 [0,95; 67,29] p=0,0556	29,20 % [-2,70 %; 61,00 %] p=0,0724	8,95 [0,93; 86,47] p=0,0582
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Männlich	17/71 (23,9 %)	NA [NA; NA]	4/98 (4,1 %)	NA [NA; NA]	7,40 [2,37; 23,12] p=0,0001	5,87 [2,06; 16,69] p=0,0009	19,90 % [9,20 %; 30,50 %] p=0,0003	5,70 [1,92; 16,94] p=0,0018
	Weiblich	12/53 (22,6 %)	NA [NA; NA]	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA]	21,95 [2,76; 174,87] p<0,0001	17,21 [2,31; 128,38] p=0,0055	21,30 % [9,80 %; 32,90 %] p=0,0003	17,63 [2,29; 135,56] p=0,0058
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	14/74 (18,9 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	11,90 [1,51; 93,63] p=0,0039	9,84 [1,33; 72,51] p=0,0249	17,00 % [7,30 %; 26,70 %] p=0,0006	10,04 [1,32; 76,35] p=0,0259
	II	9/35 (25,7 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	14,88 [1,78; 124,33] p=0,0020	11,31 [1,50; 85,10] p=0,0184	23,40 % [8,30 %; 38,60 %] p=0,0024	11,27 [1,43; 89,04] p=0,0216
	III	6/15 (40,0 %)	NA [1,41; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	36,67 [3,94; 341,41] p<0,0001	22,40 [2,92; 172,08] p=0,0028	38,20 % [13,20 %; 63,20 %] p=0,0028	23,43 [2,82; 194,70] p=0,0035
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	0	14/64 (21,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,90 % [11,70 %; 32,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	1	15/60 (25,0 %)	NA [NA; NA]	5/130 (3,8 %)	NA [NA; NA]	8,33 [2,86; 24,25] p<0,0001	6,50 [2,48; 17,06] p=0,0001	21,20 % [9,70 %; 32,60 %] p=0,0003	6,45 [2,34; 17,76] p=0,0003

a: MedDRA-Version 23.0
b: ITT-Population
c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores
e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Tabelle 140 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	72/124 (58,1 %)	2,53 [1,68; 3,71]	43/174 (24,7 %)	20,57 [15,38; NA]	4,22 [2,57; 6,93] p<0,0001	2,35 [1,74; 3,17] p<0,0001	33,40 % [22,60 %; 44,10 %] p<0,0001	2,98 [2,01; 4,41] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	72/124 (58,1 %)	2,53 [1,68; 3,71]	27/174 (15,5 %)	20,57 [15,38; NA]	7,59 [4,40; 13,09] p<0,0001	3,76 [2,58; 5,50] p<0,0001	43,00 % [32,00 %; 53,00 %] p<0,0001	4,54 [2,89; 7,13] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	72/124 (58,1 %)	2,53 [1,68; 3,71]	43/174 (24,7 %)	20,57 [15,38; NA]	7,54 [3,64; 15,64] p<0,0001	2,28 [0,75; 6,93] p=0,1408	36,00 % [22,00 %; 50,00 %] p<0,0001	4,17 [2,47; 7,05] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	42/78 (53,8 %)	3,45 [2,33; NA]	16/67 (23,9 %)	NA [15,38; NA]	3,72 [1,82; 7,61] p=0,0003	2,25 [1,40; 3,62] p=0,0008	30,00 % [14,90 %; 45,00 %] p<0,0001	2,44 [1,35; 4,41] p=0,0030
	65 - 75 Jahre	22/37 (59,5 %)	1,68 [1,18; NA]	14/83 (16,9 %)	NA [NA; NA]	7,23 [3,02; 17,29] p<0,0001	3,52 [2,04; 6,09] p<0,0001	42,60 % [24,80 %; 60,30 %] p<0,0001	5,06 [2,54; 10,09] p<0,0001
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	1,69 [1,35; 2,73]	13/24 (54,2 %)	8,31 [0,95; NA]	6,77 [0,73; 62,86] p=0,0690	1,64 [1,06; 2,53] p=0,0255	34,70 % [6,10 %; 63,30 %] p=0,0174	2,19 [0,85; 5,64] p=0,1055
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	43/71 (60,6 %)	2,46 [1,48; 4,01]	29/98 (29,6 %)	20,57 [8,31; NA]	3,65 [1,92; 6,96] p<0,0001	2,05 [1,43; 2,93] p<0,0001	31,00 % [16,40 %; 45,50 %] p<0,0001	2,68 [1,63; 4,38] p<0,0001
	Weiblich	29/53 (54,7 %)	2,56 [1,54; NA]	14/76 (18,4 %)	NA [NA; NA]	5,35 [2,42; 11,83] p<0,0001	2,97 [1,74; 5,06] p<0,0001	36,30 % [20,30 %; 52,30 %] p<0,0001	3,55 [1,84; 6,83] p=0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	I	42/74 (56,8 %)	2,86 [1,97; NA]	13/52 (25,0 %)	NA [6,93; NA]	3,94 [1,81; 8,57] p=0,0004	2,27 [1,36; 3,79] p=0,0017	31,80 % [15,40 %; 48,10 %] p=0,0001	3,24 [1,68; 6,24] p=0,0004
	II	22/35 (62,9 %)	1,84 [1,38; 4,57]	13/44 (29,5 %)	20,57 [8,31; NA]	4,04 [1,57; 10,36] p=0,0033	2,13 [1,26; 3,59] p=0,0046	33,30 % [12,40 %; 54,20 %] p=0,0018	2,67 [1,29; 5,51] p=0,0080
	III	8/15 (53,3 %)	1,54 [0,16; NA]	14/56 (25,0 %)	NA [9,04; NA]	3,43 [1,05; 11,17] p=0,0364	2,13 [1,11; 4,11] p=0,0235	28,30 % [0,70 %; 56,00 %] p=0,0448	2,65 [1,10; 6,42] p=0,0304
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	34/64 (53,1 %)	3,65 [1,97; NA]	14/44 (31,8 %)	NA [6,93; NA]	2,43 [1,09; 5,42] p=0,0293	1,67 [1,02; 2,73] p=0,0403	21,30 % [2,90 %; 39,70 %] p=0,0233	2,03 [1,06; 3,90] p=0,0330
	1	38/60 (63,3 %)	1,97 [1,45; 2,73]	29/130 (22,3 %)	20,57 [20,57; NA]	6,02 [3,08; 11,73] p<0,0001	2,84 [1,95; 4,13] p<0,0001	41,00 % [26,90 %; 55,20 %] p<0,0001	3,92 [2,38; 6,46] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
ATT ^d	Gesamt- population	11/124 (8,9 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [15,38; NA]	7,53 [1,75; 32,49] p=0,0068	6,95 [1,68; 28,88] p=0,0076	8,00 % [2,00 %; 13,00 %] p=0,0048	7,98 [1,60; 39,86] p=0,0114
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	11/124 (8,9 %)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6 %)	NA [NA; NA]	4,47 [1,18; 16,98] p=0,0279	NA [NA; NA] NA	7,00 % [-13,00 %; 26,00 %] p=0,4966	3,78 [1,06; 13,54] p=0,0409

a: MedDRA-Version 23.0
b: ITT-Population
c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores
e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Tabelle 141 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Erkrankungen des Nervensystems ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	70/124 (56,5 %)	2,53 [2,17; 4,70]	35/174 (20,1 %)	NA [13,21; NA]	5,15 [3,08; 8,60] p<0,0001	2,81 [2,01; 3,92] p<0,0001	36,30 % [25,80 %; 46,90 %] p<0,0001	4,29 [2,76; 6,66] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	70/124 (56,5 %)	2,53 [2,17; 4,70]	33/174 (19,0 %)	NA [8,48; NA]	5,45 [3,24; 9,14] p<0,0001	2,94 [2,09; 4,13] p<0,0001	37,00 % [27,00 %; 48,00 %] p<0,0001	5,02 [3,23; 7,80] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	70/124 (56,5 %)	2,53 [2,17; 4,70]	35/174 (20,1 %)	NA [13,21; NA]	8,13 [3,85; 17,16] p<0,0001	3,81 [0,89; 16,29] p=0,0699	33,00 % [20,00 %; 47,00 %] p<0,0001	5,43 [3,07; 9,62] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	42/78 (53,8 %)	3,09 [2,37; NA]	15/67 (22,4 %)	NA [11,63; NA]	4,04 [1,96; 8,37] p=0,0001	2,40 [1,47; 3,93] p=0,0005	31,50 % [16,60 %; 46,40 %] p<0,0001	3,51 [1,84; 6,70] p=0,0001
	65 - 75 Jahre	20/37 (54,1 %)	2,40 [1,77; NA]	15/83 (18,1 %)	NA [13,21; NA]	5,33 [2,27; 12,54] p<0,0001	2,99 [1,73; 5,16] p<0,0001	36,00 % [17,90 %; 54,00 %] p<0,0001	4,63 [2,26; 9,50] p<0,0001
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	1,61 [0,03; 1,87]	5/24 (20,8 %)	NA [8,61; NA]	30,40 [3,05; 303,35] p=0,0004	4,27 [1,89; 9,62] p=0,0005	68,10 % [41,90 %; 94,20 %] p<0,0001	9,09 [2,64; 31,28] p=0,0005
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	41/71 (57,7 %)	2,53 [2,07; 4,73]	20/98 (20,4 %)	NA [15,05; NA]	5,33 [2,70; 10,53] p<0,0001	2,83 [1,82; 4,39] p<0,0001	37,30 % [23,30 %; 51,30 %] p<0,0001	3,81 [2,16; 6,72] p<0,0001
	Weiblich	29/53 (54,7 %)	2,56 [1,74; NA]	15/76 (19,7 %)	NA [11,63; NA]	4,91 [2,25; 10,74] p<0,0001	2,77 [1,66; 4,64] p=0,0001	35,00 % [18,90 %; 51,10 %] p<0,0001	4,92 [2,46; 9,87] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	I	38/74 (51,4 %)	3,22 [2,23; NA]	10/52 (19,2 %)	NA [11,63; NA]	4,43 [1,94; 10,13] p=0,0003	2,67 [1,47; 4,86] p=0,0013	32,10 % [16,50 %; 47,80 %] p<0,0001	4,19 [1,98; 8,86] p=0,0002
	II	24/35 (68,6 %)	2,00 [1,64; 3,19]	11/44 (25,0 %)	13,21 [5,03; NA]	6,54 [2,44; 17,57] p=0,0001	2,74 [1,57; 4,80] p=0,0004	43,60 % [23,60 %; 63,60 %] p<0,0001	4,57 [2,03; 10,27] p=0,0002
	III	8/15 (53,3 %)	2,96 [1,38; NA]	9/56 (16,1 %)	NA [15,05; NA]	5,97 [1,73; 20,62] p=0,0029	3,32 [1,55; 7,12] p=0,0021	37,30 % [10,20 %; 64,30 %] p=0,0069	4,21 [1,57; 11,24] p=0,0042
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	36/64 (56,3 %)	3,19 [2,17; 5,72]	12/44 (27,3 %)	NA [8,48; NA]	3,43 [1,50; 7,84] p=0,0030	2,06 [1,22; 3,50] p=0,0073	29,00 % [11,10 %; 46,90 %] p=0,0015	3,56 [1,72; 7,36] p=0,0006
	1	34/60 (56,7 %)	2,37 [1,77; 3,75]	23/130 (17,7 %)	NA [13,21; NA]	6,08 [3,08; 12,02] p<0,0001	3,20 [2,08; 4,93] p<0,0001	39,00 % [24,80 %; 53,10 %] p<0,0001	4,65 [2,64; 8,19] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	17/124 (13,7 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	9,06 [2,59; 31,64] p<0,0001	7,95 [2,38; 26,55] p=0,0007	12,00 % [5,60 %; 18,30 %] p=0,0002	6,26 [1,83; 21,45] p=0,0035
ATT ^d	Gesamt- population	17/124 (13,7 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	19,76 [3,44; 113,36] p=0,0008	17,19 [3,09; 95,48] p=0,0012	13,00 % [7,00 %; 19,00 %] p<0,0001	12,87 [2,27; 73,11] p=0,0039
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	17/124 (13,7 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	17,13 [3,36; 87,45] p=0,0006	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	9,03 [1,85; 43,99] p=0,0064
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	10/78 (12,8 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	9,71 [1,21; 77,95] p=0,0105	8,59 [1,13; 65,37] p=0,0378	11,30 % [3,40 %; 19,30 %] p=0,0053	5,99 [0,76; 47,15] p=0,0889
	65 - 75 Jahre	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	12,81 [1,44; 113,97] p=0,0044	11,22 [1,36; 92,68] p=0,0249	12,30 % [1,00 %; 23,60 %] p=0,0322	10,02 [1,17; 85,82] p=0,0354
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,58; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	6,57 [0,52; 83,76] p=0,1136	5,33 [0,55; 51,88] p=0,1492	18,10 % [-10,30 %; 46,40 %] p=0,2113	5,22 [0,47; 57,66] p=0,1771

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	11/71 (15,5 %)	NA [NA; NA]	2/98 (2,0 %)	NA [NA; NA]	8,80 [1,89; 41,08] p=0,0012	7,59 [1,74; 33,19] p=0,0071	13,50 % [4,60 %; 22,30 %] p=0,0030	5,92 [1,30; 26,91] p=0,0212
	Weiblich	6/53 (11,3 %)	NA [NA; NA]	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA]	9,57 [1,12; 82,05] p=0,0140	8,60 [1,07; 69,40] p=0,0433	10,00 % [1,10 %; 18,90 %] p=0,0277	6,65 [0,80; 55,39] p=0,0797
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	5/74 (6,8 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	3,70 [0,42; 32,61] p=0,2115	3,51 [0,42; 29,20] p=0,2448	4,80 % [-2,00 %; 11,70 %] p=0,1654	3,04 [0,35; 26,17] p=0,3104
	II	7/35 (20,0 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	10,75 [1,25; 92,16] p=0,0099	8,80 [1,14; 68,20] p=0,0374	17,70 % [3,80 %; 31,70 %] p=0,0128	7,26 [0,89; 59,16] p=0,0639
	III	5/15 (33,3 %)	19,14 [2,00; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	27,50 [2,90; 260,98] p=0,0001	18,67 [2,35; 147,94] p=0,0056	31,50 % [7,40 %; 55,70 %] p=0,0103	16,47 [1,91; 142,35] p=0,0109
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	0	8/64 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50 % [4,40 %; 20,60 %] p=0,0025	NA [NA; NA] NA
	1	9/60 (15,0 %)	NA [NA; NA]	3/130 (2,3 %)	NA [NA; NA]	7,47 [1,94; 28,71] p=0,0009	6,50 [1,82; 23,15] p=0,0039	12,70 % [3,30 %; 22,10 %] p=0,0081	4,97 [1,33; 18,56] p=0,0169
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	12/124 (9,7 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	6,11 [1,69; 22,13] p=0,0020	5,61 [1,62; 19,47] p=0,0066	8,00 % [2,40 %; 13,50 %] p=0,0050	5,25 [1,47; 18,73] p=0,0107
ATT ^d	Gesamt- population	12/124 (9,7 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	7,64 [1,88; 31,14] p=0,0045	7,00 [1,79; 27,42] p=0,0052	8,00 % [3,00 %; 14,00 %] p=0,0030	6,33 [1,58; 25,39] p=0,0092
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	12/124 (9,7 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	7,48 [1,40; 39,95] p=0,0186	NA [NA; NA] NA	7,00 % [-13,00 %; 26,00 %] p=0,4928	5,62 [1,03; 30,62] p=0,0461
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	6/78 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	5,50 [0,65; 46,90] p=0,0836	5,15 [0,64; 41,74] p=0,1244	6,20 % [-0,40 %; 12,80 %] p=0,0651	5,12 [0,61; 43,10] p=0,1330
	65 - 75 Jahre	4/37 (10,8 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	9,94 [1,07; 92,27] p=0,0154	8,97 [1,04; 77,56] p=0,0462	9,60 % [-0,70 %; 19,90 %] p=0,0669	7,80 [0,87; 69,82] p=0,0663
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,58; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	6,57 [0,52; 83,76] p=0,1136	5,33 [0,55; 51,88] p=0,1492	18,10 % [-10,30 %; 46,40 %] p=0,2113	5,22 [0,47; 57,66] p=0,1771
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	8/71 (11,3 %)	NA [NA; NA]	2/98 (2,0 %)	NA [NA; NA]	6,09 [1,25; 29,64] p=0,0124	5,52 [1,21; 25,22] p=0,0275	9,20 % [1,40 %; 17,10 %] p=0,0216	4,93 [1,05; 23,23] p=0,0438
	Weiblich	4/53 (7,5 %)	NA [NA; NA]	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA]	6,12 [0,66; 56,41] p=0,0723	5,74 [0,66; 49,89] p=0,1135	6,20 % [-1,30 %; 13,80 %] p=0,1061	6,10 [0,64; 57,73] p=0,1150
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	I	3/74 (4,1 %)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8 %)	NA [NA; NA]	1,06 [0,17; 6,55] p=0,9533	1,05 [0,18; 6,09] p=0,9531	0,20 % [-6,70 %; 7,10 %] p=0,9529	0,99 [0,17; 5,90] p=0,9878
	II	8/35 (22,9 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	12,74 [1,51; 107,62] p=0,0045	10,06 [1,32; 76,64] p=0,0259	20,60 % [6,00 %; 35,20 %] p=0,0057	8,41 [1,05; 67,38] p=0,0449
	III	1/15 (6,7 %)	NA [5,09; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70 % [-6,00 %; 19,30 %] p=0,3006	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	5/64 (7,8 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80 % [1,20 %; 14,40 %] p=0,0199	NA [NA; NA] NA
	1	7/60 (11,7 %)	NA [NA; NA]	3/130 (2,3 %)	NA [NA; NA]	5,59 [1,39; 22,45] p=0,0074	5,06 [1,35; 18,88] p=0,0159	9,40 % [0,80 %; 17,90 %] p=0,0314	4,89 [1,25; 19,15] p=0,0229

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 142 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Psychiatrische Erkrankungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	34/124 (27,4 %)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8 %)	NA [NA; NA]	3,49 [1,84; 6,60] p<0,0001	2,81 [1,64; 4,79] p=0,0002	17,60 % [8,60 %; 26,70 %] p=0,0001	3,19 [1,73; 5,88] p=0,0002
ATT ^d	Gesamt- population	34/124 (27,4 %)	NA [NA; NA]	29/174 (16,7 %)	NA [15,05; NA]	1,85 [1,06; 3,24] p=0,0305	1,62 [1,05; 2,50] p=0,0303	10,00 % [1,00 %; 20,00 %] p=0,0327	1,61 [0,97; 2,66] p=0,0642
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	34/124 (27,4 %)	NA [NA; NA]	17/174 (9,8 %)	NA [NA; NA]	5,81 [2,46; 13,72] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	17,00 % [4,00 %; 30,00 %] p=0,0094	5,26 [2,39; 11,61] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	18/78 (23,1 %)	NA [NA; NA]	7/67 (10,4 %)	NA [15,05; NA]	2,57 [1,00; 6,61] p=0,0455	2,21 [0,98; 4,96] p=0,0551	12,60 % [0,80 %; 24,50 %] p=0,0372	2,88 [1,07; 7,76] p=0,0369

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	65 - 75 Jahre	11/37 (29,7 %)	NA [3,38; NA]	8/83 (9,6 %)	NA [NA; NA]	3,97 [1,44; 10,94] p=0,0056	3,08 [1,35; 7,03] p=0,0074	20,10 % [4,10 %; 36,10 %] p=0,0141	3,34 [1,33; 8,41] p=0,0103
	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	2,25 [1,41; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	13,75 [1,95; 97,18] p=0,0036	6,67 [1,56; 28,42] p=0,0103	47,20 % [12,90 %; 81,50 %] p=0,0070	7,64 [1,48; 39,59] p=0,0153
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	23/71 (32,4 %)	NA [NA; NA]	11/98 (11,2 %)	NA [15,05; NA]	3,79 [1,70; 8,44] p=0,0007	2,89 [1,51; 5,53] p=0,0014	21,20 % [8,60 %; 33,70 %] p=0,0009	3,63 [1,67; 7,89] p=0,0012
	Weiblich	11/53 (20,8 %)	NA [NA; NA]	6/76 (7,9 %)	NA [NA; NA]	3,06 [1,05; 8,87] p=0,0343	2,63 [1,04; 6,67] p=0,0418	12,90 % [0,40 %; 25,30 %] p=0,0436	2,51 [0,93; 6,78] p=0,0706
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	15/74 (20,3 %)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5 %)	NA [NA; NA]	1,95 [0,70; 5,42] p=0,1972	1,76 [0,73; 4,23] p=0,2083	8,70 % [-3,90 %; 21,40 %] p=0,1751	2,11 [0,77; 5,82] p=0,1477

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	13/35 (37,1 %)	NA [2,17; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	5,91 [1,72; 20,33] p=0,0027	4,09 [1,46; 11,43] p=0,0073	28,10 % [9,90 %; 46,20 %] p=0,0024	4,41 [1,40; 13,87] p=0,0111
	III	6/15 (40,0 %)	4,47 [1,35; NA]	4/56 (7,1 %)	NA [15,05; NA]	8,67 [2,03; 36,93] p=0,0013	5,60 [1,81; 17,33] p=0,0028	32,90 % [7,20 %; 58,60 %] p=0,0122	8,95 [2,23; 35,90] p=0,0020
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	11/64 (17,2 %)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6 %)	NA [15,05; NA]	1,31 [0,45; 3,87] p=0,6202	1,26 [0,50; 3,15] p=0,6211	3,60 % [-10,20 %; 17,30 %] p=0,6120	1,46 [0,51; 4,20] p=0,4865
	1	23/60 (38,3 %)	NA [2,56; NA]	11/130 (8,5 %)	NA [NA; NA]	6,72 [3,00; 15,08] p<0,0001	4,53 [2,37; 8,68] p<0,0001	29,90 % [16,70 %; 43,10 %] p<0,0001	5,55 [2,60; 11,83] p<0,0001

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 143 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	26/124 (21,0 %)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0 %)	NA [NA; NA]	3,03 [1,51; 6,09] p=0,0013	2,61 [1,42; 4,78] p=0,0020	12,90 % [4,70 %; 21,10 %] p=0,0021	2,91 [1,48; 5,73] p=0,0020
ATT ^d	Gesamt- population	26/124 (21,0 %)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9 %)	NA [NA; NA]	8,63 [3,26; 22,89] p<0,0001	7,03 [2,82; 17,54] p<0,0001	18,00 % [10,00 %; 26,00 %] p<0,0001	7,45 [2,83; 19,64] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	26/124 (21,0 %)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0 %)	NA [NA; NA]	8,71 [3,04; 24,96] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	7,66 [3,04; 19,34] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	15/78 (19,2 %)	NA [NA; NA]	4/67 (6,0 %)	NA [NA; NA]	3,75 [1,18; 11,93] p=0,0187	3,22 [1,12; 9,24] p=0,0295	13,30 % [2,80 %; 23,70 %] p=0,0127	5,00 [1,37; 18,29] p=0,0150
	65 - 75 Jahre	9/37 (24,3 %)	NA [NA; NA]	8/83 (9,6 %)	NA [NA; NA]	3,01 [1,06; 8,58] p=0,0339	2,52 [1,06; 6,02] p=0,0370	14,70 % [-0,50 %; 29,90 %] p=0,0585	2,60 [1,00; 6,74] p=0,0495

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [0,03; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	3,14 [0,37; 26,62] p=0,2837	2,67 [0,44; 16,20] p=0,2866	13,90 % [-15,40 %; 43,20 %] p=0,3533	2,55 [0,36; 18,17] p=0,3513
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	16/71 (22,5 %)	NA [NA; NA]	4/98 (4,1 %)	NA [NA; NA]	6,84 [2,17; 21,48] p=0,0003	5,52 [1,93; 15,81] p=0,0015	18,50 % [8,00 %; 28,90 %] p=0,0006	6,44 [2,05; 20,26] p=0,0014
	Weiblich	10/53 (18,9 %)	NA [NA; NA]	10/76 (13,2 %)	NA [NA; NA]	1,53 [0,59; 4,00] p=0,3799	1,43 [0,64; 3,20] p=0,3791	5,70 % [-7,30 %; 18,70 %] p=0,3889	1,54 [0,63; 3,79] p=0,3484
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	12/74 (16,2 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	9,87 [1,24; 78,49] p=0,0097	8,43 [1,13; 62,87] p=0,0375	14,30 % [5,10 %; 23,50 %] p=0,0023	NA [NA; NA] NA
	II	6/35 (17,1 %)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	2,07 [0,54; 8,00] p=0,2881	1,89 [0,58; 6,17] p=0,2940	8,10 % [-7,00 %; 23,20 %] p=0,2960	1,70 [0,48; 6,04] p=0,4116

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	8/15 (53,3 %)	1,91 [0,03; NA]	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	8,00 [2,21; 28,97] p=0,0006	4,27 [1,84; 9,88] p=0,0007	40,80 % [14,10 %; 67,50 %] p=0,0027	6,88 [2,37; 19,97] p=0,0004
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	10/64 (15,6 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	3,89 [0,81; 18,71] p=0,0732	3,44 [0,79; 14,93] p=0,0994	11,10 % [0,30 %; 21,90 %] p=0,0447	3,64 [0,80; 16,64] p=0,0951
	1	16/60 (26,7 %)	NA [NA; NA]	12/130 (9,2 %)	NA [NA; NA]	3,58 [1,57; 8,16] p=0,0017	2,89 [1,46; 5,72] p=0,0023	17,40 % [5,20 %; 29,70 %] p=0,0053	3,29 [1,50; 7,22] p=0,0030

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

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

Tabelle 144 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	79/124 (63,7 %)	2,20 [1,91; 3,32]	40/174 (23,0 %)	NA [19,75; NA]	5,88 [3,54; 9,78] p<0,0001	2,77 [2,05; 3,75] p<0,0001	40,70 % [30,20 %; 51,20 %] p<0,0001	3,69 [2,49; 5,47] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	79/124 (63,7 %)	2,20 [1,91; 3,32]	60/174 (34,5 %)	6,44 [6,44; NA]	3,32 [2,05; 5,38] p<0,0001	1,84 [1,44; 2,35] p<0,0001	29,00 % [18,00 %; 40,00 %] p<0,0001	2,72 [1,89; 3,91] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	79/124 (63,7 %)	2,20 [1,91; 3,32]	40/174 (23,0 %)	NA [19,75; NA]	6,06 [3,04; 12,08] p<0,0001	3,36 [0,87; 12,98] p=0,0780	31,00 % [17,00 %; 46,00 %] p<0,0001	3,58 [2,10; 6,11] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	47/78 (60,3 %)	2,60 [1,91; 4,27]	15/67 (22,4 %)	NA [19,75; NA]	5,26 [2,53; 10,93] p<0,0001	2,69 [1,66; 4,35] p<0,0001	37,90 % [23,10 %; 52,60 %] p<0,0001	3,79 [2,04; 7,05] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	24/37 (64,9 %)	2,04 [1,64; 3,91]	18/83 (21,7 %)	NA [NA; NA]	6,67 [2,84; 15,65] p<0,0001	2,99 [1,86; 4,80] p<0,0001	43,20 % [25,40 %; 60,90 %] p<0,0001	3,81 [2,05; 7,09] p<0,0001
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	1,87 [0,03; 2,40]	7/24 (29,2 %)	NA [8,61; NA]	19,43 [2,03; 185,72] p=0,0025	3,05 [1,57; 5,92] p=0,0010	59,70 % [32,30 %; 87,10 %] p<0,0001	4,97 [1,70; 14,58] p=0,0035
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	43/71 (60,6 %)	2,43 [2,00; 4,47]	26/98 (26,5 %)	NA [8,61; NA]	4,25 [2,21; 8,18] p<0,0001	2,28 [1,56; 3,33] p<0,0001	34,00 % [19,70 %; 48,40 %] p<0,0001	2,77 [1,67; 4,58] p<0,0001
	Weiblich	36/53 (67,9 %)	1,94 [1,64; 2,79]	14/76 (18,4 %)	19,75 [19,75; NA]	9,38 [4,14; 21,25] p<0,0001	3,69 [2,22; 6,13] p<0,0001	49,50 % [34,20 %; 64,80 %] p<0,0001	5,65 [2,95; 10,81] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	47/74 (63,5 %)	2,53 [2,04; 3,71]	9/52 (17,3 %)	NA [19,75; NA]	8,32 [3,52; 19,66] p<0,0001	3,67 [1,98; 6,81] p<0,0001	46,20 % [31,20 %; 61,20 %] p<0,0001	6,22 [2,81; 13,80] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	23/35 (65,7 %)	2,00 [1,48; 4,21]	11/44 (25,0 %)	NA [5,62; NA]	5,75 [2,17; 15,26] p=0,0003	2,63 [1,49; 4,63] p=0,0008	40,70 % [20,40 %; 61,00 %] p<0,0001	3,30 [1,55; 7,05] p=0,0020
	III	9/15 (60,0 %)	1,61 [0,99; NA]	10/56 (17,9 %)	NA [NA; NA]	6,90 [2,00; 23,82] p=0,0011	3,36 [1,67; 6,75] p=0,0007	42,10 % [15,40 %; 68,90 %] p=0,0020	4,84 [1,94; 12,08] p=0,0007
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	41/64 (64,1 %)	2,40 [1,87; 4,27]	11/44 (25,0 %)	NA [NA; NA]	5,35 [2,28; 12,54] p<0,0001	2,56 [1,49; 4,41] p=0,0007	39,10 % [21,70 %; 56,40 %] p<0,0001	3,37 [1,70; 6,66] p=0,0005
	1	38/60 (63,3 %)	2,20 [1,74; 3,32]	29/130 (22,3 %)	NA [19,75; NA]	6,02 [3,08; 11,73] p<0,0001	2,84 [1,95; 4,13] p<0,0001	41,00 % [26,90 %; 55,20 %] p<0,0001	3,87 [2,34; 6,40] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Multivariable Regression ^c	Gesamt- population	13/124 (10,5 %)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3 %)	NA [19,75; NA]	4,12 [1,26; 13,48] p=0,0193	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	2,47 [0,82; 7,43] p=0,1078

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 145 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	30/124 (24,2 %)	8,54 [NA; NA]	12/174 (6,9 %)	NA [NA; NA]	4,31 [2,10; 8,82] p<0,0001	3,51 [1,87; 6,58] p<0,0001	17,30 % [8,90 %; 25,70 %] p<0,0001	4,11 [2,01; 8,37] p=0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	30/124 (24,2 %)	8,54 [NA; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [0,03; NA]	8,87 [3,57; 22,04] p<0,0001	6,97 [3,00; 16,19] p<0,0001	21,00 % [13,00 %; 29,00 %] p<0,0001	8,53 [3,30; 22,08] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	30/124 (24,2 %)	8,54 [NA; NA]	12/174 (6,9 %)	NA [NA; NA]	7,72 [2,86; 20,85] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	18,00 % [1,00 %; 34,00 %] p=0,0336	7,05 [2,83; 17,61] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	19/78 (24,4 %)	8,54 [NA; NA]	4/67 (6,0 %)	NA [NA; NA]	5,07 [1,63; 15,78] p=0,0026	4,08 [1,46; 11,40] p=0,0073	18,40 % [7,30 %; 29,50 %] p=0,0012	4,51 [1,44; 14,15] p=0,0097

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	8/37 (21,6 %)	NA [NA; NA]	7/83 (8,4 %)	NA [NA; NA]	3,00 [1,00; 9,01] p=0,0446	2,56 [1,00; 6,55] p=0,0490	13,20 % [-1,40 %; 27,70 %] p=0,0756	3,31 [1,13; 9,71] p=0,0295
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,07; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	11,50 [1,01; 131,28] p=0,0244	8,00 [0,95; 67,29] p=0,0556	29,20 % [-2,70 %; 61,00 %] p=0,0724	8,06 [0,84; 77,52] p=0,0706
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	17/71 (23,9 %)	NA [NA; NA]	8/98 (8,2 %)	NA [NA; NA]	3,54 [1,43; 8,76] p=0,0045	2,93 [1,34; 6,42] p=0,0071	15,80 % [4,50 %; 27,10 %] p=0,0062	2,88 [1,24; 6,72] p=0,0141
	Weiblich	13/53 (24,5 %)	8,54 [NA; NA]	4/76 (5,3 %)	NA [NA; NA]	5,85 [1,79; 19,14] p=0,0015	4,66 [1,61; 13,51] p=0,0046	19,30 % [6,60 %; 31,90 %] p=0,0028	7,71 [2,06; 28,96] p=0,0025
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	17/74 (23,0 %)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8 %)	NA [NA; NA]	4,87 [1,35; 17,61] p=0,0096	3,98 [1,23; 12,89] p=0,0212	17,20 % [5,70 %; 28,70 %] p=0,0033	4,21 [1,22; 14,50] p=0,0230

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	9/35 (25,7 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	4,73 [1,17; 19,11] p=0,0209	3,77 [1,10; 12,89] p=0,0342	18,90 % [2,60 %; 35,20 %] p=0,0229	3,80 [1,03; 14,04] p=0,0454
	III	4/15 (26,7 %)	8,54 [1,87; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	9,82 [1,60; 60,41] p=0,0046	7,47 [1,51; 36,94] p=0,0137	23,10 % [0,20 %; 46,00 %] p=0,0481	9,24 [1,64; 52,26] p=0,0119
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	17/64 (26,6 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [10,09; NA]	2,82 [0,95; 8,34] p=0,0551	2,34 [0,93; 5,87] p=0,0706	15,20 % [0,90 %; 29,50 %] p=0,0375	3,11 [1,04; 9,30] p=0,0427
	1	13/60 (21,7 %)	8,54 [NA; NA]	7/130 (5,4 %)	NA [NA; NA]	4,86 [1,83; 12,93] p=0,0007	4,02 [1,69; 9,57] p=0,0016	16,30 % [5,20 %; 27,40 %] p=0,0041	4,41 [1,71; 11,36] p=0,0021

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 146 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die SOC Gefäßerkrankungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	47/124 (37,9 %)	8,05 [3,78; NA]	15/174 (8,6 %)	NA [NA; NA]	6,47 [3,41; 12,29] p<0,0001	4,40 [2,58; 7,50] p<0,0001	29,30 % [19,80 %; 38,80 %] p<0,0001	5,86 [3,15; 10,89] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	47/124 (37,9 %)	8,05 [3,78; NA]	22/174 (12,6 %)	NA [NA; NA]	4,25 [2,39; 7,58] p<0,0001	3,02 [1,92; 4,75] p<0,0001	25,00 % [15,00 %; 35,00 %] p<0,0001	3,20 [1,92; 5,35] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	47/124 (37,9 %)	8,05 [3,78; NA]	15/174 (8,6 %)	NA [NA; NA]	14,09 [5,55; 35,73] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	8,81 [4,17; 18,59] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	25/78 (32,1 %)	8,05 [NA; NA]	4/67 (6,0 %)	NA [NA; NA]	7,43 [2,43; 22,70] p<0,0001	5,37 [1,97; 14,65] p=0,0010	26,10 % [14,30 %; 37,90 %] p<0,0001	6,54 [2,15; 19,92] p=0,0010
	65 - 75 Jahre	17/37 (45,9 %)	2,99 [1,61; NA]	7/83 (8,4 %)	NA [NA; NA]	9,23 [3,37; 25,30] p<0,0001	5,45 [2,47; 12,01] p<0,0001	37,50 % [20,40 %; 54,60 %] p<0,0001	8,65 [3,31; 22,65] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	1,91 [0,03; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [14,29; NA]	6,25 [1,15; 34,12] p=0,0278	3,33 [1,15; 9,70] p=0,0272	38,90 % [3,20 %; 74,60 %] p=0,0329	5,40 [1,28; 22,69] p=0,0213
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	23/71 (32,4 %)	NA [NA; NA]	11/98 (11,2 %)	NA [NA; NA]	3,79 [1,70; 8,44] p=0,0007	2,89 [1,51; 5,53] p=0,0014	21,20 % [8,60 %; 33,70 %] p=0,0009	3,25 [1,56; 6,76] p=0,0016
	Weiblich	24/53 (45,3 %)	8,05 [1,91; NA]	4/76 (5,3 %)	NA [NA; NA]	14,90 [4,75; 46,71] p<0,0001	8,60 [3,17; 23,36] p<0,0001	40,00 % [25,70 %; 54,30 %] p<0,0001	15,99 [4,61; 55,49] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	27/74 (36,5 %)	NA [2,99; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	29,30 [3,83; 224,17] p<0,0001	18,97 [2,66; 135,26] p=0,0033	34,60 % [23,00 %; 46,10 %] p<0,0001	23,21 [3,15; 170,89] p=0,0020
	II	14/35 (40,0 %)	NA [1,77; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	6,67 [1,95; 22,82] p=0,0012	4,40 [1,59; 12,19] p=0,0044	30,90 % [12,60 %; 49,20 %] p=0,0009	4,32 [1,42; 13,13] p=0,0099

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	III	6/15 (40,0 %)	8,05 [0,99; NA]	8/56 (14,3 %)	NA [14,29; NA]	4,00 [1,12; 14,32] p=0,0273	2,80 [1,15; 6,83] p=0,0237	25,70 % [-0,70 %; 52,10 %] p=0,0565	4,01 [1,34; 12,05] p=0,0132
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	21/64 (32,8 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	6,67 [1,85; 24,08] p=0,0015	4,81 [1,53; 15,16] p=0,0073	26,00 % [12,30 %; 39,70 %] p=0,0002	5,43 [1,62; 18,23] p=0,0061
	1	26/60 (43,3 %)	8,05 [1,81; NA]	12/130 (9,2 %)	NA [NA; NA]	7,52 [3,44; 16,46] p<0,0001	4,69 [2,55; 8,65] p<0,0001	34,10 % [20,60 %; 47,60 %] p<0,0001	6,85 [3,27; 14,34] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	13/124 (10,5 %)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [NA; NA]	4,98 [1,58; 15,65] p=0,0027	4,56 [1,52; 13,66] p=0,0067	8,20 % [2,40 %; 14,00 %] p=0,0060	4,19 [1,36; 12,86] p=0,0124
ATT ^d	Gesamt- population	13/124 (10,5 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	16,95 [2,56; 112,11] p=0,0033	15,28 [2,38; 98,13] p=0,0041	10,00 % [4,00 %; 15,00 %] p=0,0005	14,02 [2,15; 91,53] p=0,0058

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Multivariable Regression ^c	Gesamt- population	13/124 (10,5 %)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [NA; NA]	15,93 [2,89; 87,87] p=0,0015	NA [NA; NA] NA	9,00 % [-11,00 %; 28,00 %] p=0,3972	15,38 [3,21; 73,63] p=0,0006
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	7/78 (9,0 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	6,51 [0,78; 54,31] p=0,0499	6,01 [0,76; 47,64] p=0,0894	7,50 % [0,50 %; 14,50 %] p=0,0355	5,21 [0,64; 42,47] p=0,1232
	65 - 75 Jahre	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	12,81 [1,44; 113,97] p=0,0044	11,22 [1,36; 92,68] p=0,0249	12,30 % [1,00 %; 23,60 %] p=0,0322	11,27 [1,32; 96,47] p=0,0271
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [1,18; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	1,38 [0,11; 17,32] p=0,8077	1,33 [0,14; 12,97] p=0,8042	2,80 % [-20,50 %; 26,10 %] p=0,8154	1,32 [0,12; 14,63] p=0,8224
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	8/71 (11,3 %)	NA [NA; NA]	4/98 (4,1 %)	NA [NA; NA]	2,98 [0,86; 10,33] p=0,0735	2,76 [0,86; 8,81] p=0,0864	7,20 % [-1,10 %; 15,50 %] p=0,0910	2,49 [0,75; 8,31] p=0,1368

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	5/53 (9,4 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,40 % [1,60 %; 17,30 %] p=0,0188	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	4/74 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40 % [0,30 %; 10,60 %] p=0,0397	NA [NA; NA] NA
	II	6/35 (17,1 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	8,90 [1,02; 77,82] p=0,0217	7,54 [0,95; 59,77] p=0,0557	14,90 % [1,60 %; 28,10 %] p=0,0277	6,80 [0,82; 56,67] p=0,0762
	III	3/15 (20,0 %)	NA [1,61; NA]	3/56 (5,4 %)	NA [NA; NA]	4,42 [0,79; 24,63] p=0,0722	3,73 [0,84; 16,66] p=0,0842	14,60 % [-6,40 %; 35,70 %] p=0,1734	4,01 [0,81; 19,87] p=0,0891
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	3/64 (4,7 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,17; 6,45] p=0,9726	1,03 [0,18; 5,92] p=0,9725	0,10 % [-7,90 %; 8,20 %] p=0,9724	1,00 [0,17; 6,01] p=0,9977

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	1	10/60 (16,7 %)	NA [NA; NA]	2/130 (1,5 %)	NA [NA; NA]	12,80 [2,71; 60,49] p<0,0001	10,83 [2,45; 47,93] p=0,0017	15,10 % [5,50 %; 24,80 %] p=0,0022	9,99 [2,19; 45,71] p=0,0030

a: MedDRA-Version 23.0
 b: ITT-Population
 c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
 d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores
 e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Tabelle 147 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Anämie in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	98/124 (79,0 %)	1,41 [1,25; 1,61]	47/174 (27,0 %)	NA [14,00; NA]	10,19 [5,89; 17,60] p<0,0001	2,93 [2,25; 3,80] p<0,0001	52,00 % [42,30 %; 61,80 %] p<0,0001	4,90 [3,40; 7,08] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	98/124 (79,0 %)	1,41 [1,25; 1,61]	50/174 (28,7 %)	8,41 [8,41; 17,05]	9,34 [5,43; 16,08] p<0,0001	2,75 [2,14; 3,53] p<0,0001	50,00 % [41,00 %; 60,00 %] p<0,0001	6,43 [4,32; 9,57] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	98/124 (79,0 %)	1,41 [1,25; 1,61]	47/174 (27,0 %)	NA [14,00; NA]	12,48 [5,90; 26,39] p<0,0001	2,21 [0,74; 6,66] p=0,1520	46,00 % [31,00 %; 60,00 %] p<0,0001	5,34 [3,30; 8,64] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	62/78 (79,5 %)	1,48 [1,22; 1,71]	17/67 (25,4 %)	NA [8,41; NA]	11,40 [5,24; 24,81] p<0,0001	3,13 [2,05; 4,80] p<0,0001	54,10 % [40,40 %; 67,90 %] p<0,0001	5,47 [3,05; 9,81] p<0,0001

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	27/37 (73,0 %)	1,41 [1,02; 1,61]	23/83 (27,7 %)	NA [11,86; NA]	7,04 [2,95; 16,82] p<0,0001	2,63 [1,77; 3,92] p<0,0001	45,30 % [28,00 %; 62,50 %] p<0,0001	4,26 [2,38; 7,62] p<0,0001
	> 75 Jahre	9/9 (100,0 %)	1,28 [0,03; 1,77]	7/24 (29,2 %)	NA [3,02; NA]	NA [NA; NA] NA	3,43 [1,84; 6,40] p=0,0001	70,80 % [52,60 %; 89,00 %] p<0,0001	8,14 [2,66; 24,95] p=0,0002
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	52/71 (73,2 %)	1,54 [1,35; 1,87]	24/98 (24,5 %)	NA [NA; NA]	8,44 [4,20; 16,97] p<0,0001	2,99 [2,06; 4,35] p<0,0001	48,70 % [35,40 %; 62,10 %] p<0,0001	4,06 [2,49; 6,61] p<0,0001
	Weiblich	46/53 (86,8 %)	1,15 [0,79; 1,48]	23/76 (30,3 %)	17,05 [8,41; NA]	15,14 [5,95; 38,52] p<0,0001	2,87 [2,01; 4,10] p<0,0001	56,50 % [42,80 %; 70,30 %] p<0,0001	6,39 [3,65; 11,21] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	56/74 (75,7 %)	1,41 [1,25; 1,64]	10/52 (19,2 %)	NA [17,05; NA]	13,07 [5,47; 31,20] p<0,0001	3,94 [2,22; 6,97] p<0,0001	56,40 % [41,90 %; 70,90 %] p<0,0001	9,35 [4,23; 20,63] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	II	30/35 (85,7 %)	1,41 [1,02; 1,74]	13/44 (29,5 %)	NA [3,88; NA]	14,31 [4,54; 45,05] p<0,0001	2,90 [1,80; 4,67] p<0,0001	56,20 % [38,40 %; 73,90 %] p<0,0001	4,14 [2,14; 8,02] p<0,0001
	III	12/15 (80,0 %)	0,76 [0,03; 2,10]	16/56 (28,6 %)	NA [11,86; NA]	10,00 [2,49; 40,22] p=0,0003	2,80 [1,72; 4,55] p<0,0001	51,40 % [28,00 %; 74,90 %] p<0,0001	5,44 [2,48; 11,97] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	48/64 (75,0 %)	1,56 [1,25; 1,84]	15/44 (34,1 %)	14,00 [7,29; NA]	5,80 [2,50; 13,46] p<0,0001	2,20 [1,43; 3,40] p=0,0004	40,90 % [23,30 %; 58,50 %] p<0,0001	4,13 [2,18; 7,82] p<0,0001
	1	50/60 (83,3 %)	1,38 [0,46; 1,48]	32/130 (24,6 %)	NA [17,05; NA]	15,31 [6,97; 33,66] p<0,0001	3,38 [2,46; 4,67] p<0,0001	58,70 % [46,70 %; 70,70 %] p<0,0001	5,71 [3,60; 9,06] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	87/124 (70,2 %)	1,77 [1,64; 1,97]	20/174 (11,5 %)	NA [NA; NA]	18,11 [9,89; 33,13] p<0,0001	6,10 [3,98; 9,37] p<0,0001	58,70 % [49,30 %; 68,00 %] p<0,0001	8,86 [5,37; 14,62] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
ATT ^d	Gesamt- population	87/124 (70,2 %)	1,77 [1,64; 1,97]	9/174 (5,2 %)	NA [NA; NA]	43,46 [20,01; 94,39] p<0,0001	13,67 [7,14; 26,16] p<0,0001	65,00 % [56,00 %; 74,00 %] p<0,0001	20,16 [10,04; 40,45] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	87/124 (70,2 %)	1,77 [1,64; 1,97]	20/174 (11,5 %)	NA [NA; NA]	42,10 [15,49; 114,46] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	11,18 [5,94; 21,05] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	52/78 (66,7 %)	1,87 [1,68; 2,60]	7/67 (10,4 %)	NA [NA; NA]	17,14 [6,88; 42,74] p<0,0001	6,38 [3,11; 13,09] p<0,0001	56,20 % [43,40 %; 69,00 %] p<0,0001	9,42 [4,04; 21,96] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	26/37 (70,3 %)	1,64 [1,48; 1,94]	11/83 (13,3 %)	NA [NA; NA]	15,47 [5,99; 39,94] p<0,0001	5,30 [2,94; 9,55] p<0,0001	57,00 % [40,60 %; 73,50 %] p<0,0001	7,96 [3,87; 16,38] p<0,0001
	> 75 Jahre	9/9 (100,0 %)	1,71 [0,03; 1,97]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	12,00 [3,18; 45,23] p=0,0002	91,70 % [80,60 %; 100,00 %] p<0,0001	21,55 [4,46; 104,28] p=0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Männlich	43/71 (60,6 %)	2,37 [1,68; 3,19]	8/98 (8,2 %)	NA [NA; NA]	17,28 [7,27; 41,06] p<0,0001	7,42 [3,72; 14,79] p<0,0001	52,40 % [39,80 %; 65,00 %] p<0,0001	9,44 [4,42; 20,17] p<0,0001
	Weiblich	44/53 (83,0 %)	1,61 [1,41; 1,77]	12/76 (15,8 %)	NA [NA; NA]	26,07 [10,13; 67,13] p<0,0001	5,26 [3,08; 8,96] p<0,0001	67,20 % [54,20 %; 80,20 %] p<0,0001	9,12 [4,65; 17,89] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	46/74 (62,2 %)	1,91 [1,68; 2,73]	2/52 (3,8 %)	NA [NA; NA]	41,07 [9,26; 182,13] p<0,0001	16,16 [4,11; 63,64] p<0,0001	58,30 % [46,10 %; 70,50 %] p<0,0001	47,17 [6,50; 342,26] p=0,0001
	II	29/35 (82,9 %)	1,64 [1,35; 1,87]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	37,70 [10,48; 135,65] p<0,0001	7,29 [3,15; 16,87] p<0,0001	71,50 % [55,90 %; 87,10 %] p<0,0001	11,16 [4,22; 29,55] p<0,0001
	III	12/15 (80,0 %)	1,46 [0,03; 2,46]	8/56 (14,3 %)	NA [NA; NA]	24,00 [5,52; 104,38] p<0,0001	5,60 [2,81; 11,16] p<0,0001	65,70 % [43,50 %; 87,90 %] p<0,0001	8,42 [3,38; 21,02] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	0	43/64 (67,2 %)	1,91 [1,68; 2,37]	6/44 (13,6 %)	NA [NA; NA]	12,97 [4,74; 35,49] p<0,0001	4,93 [2,30; 10,57] p<0,0001	53,60 % [38,20 %; 68,90 %] p<0,0001	8,56 [3,38; 21,69] p<0,0001
	1	44/60 (73,3 %)	1,68 [1,41; 1,97]	14/130 (10,8 %)	NA [NA; NA]	22,79 [10,27; 50,55] p<0,0001	6,81 [4,06; 11,43] p<0,0001	62,60 % [50,20 %; 75,00 %] p<0,0001	9,49 [5,15; 17,47] p<0,0001

a: MedDRA-Version 23.0
b: ITT-Population
c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores
e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Tabelle 148 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Febrile Neutropenie in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	19/124 (15,3 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	10,31 [2,98; 35,70] p<0,0001	8,89 [2,69; 29,38] p=0,0003	13,60 % [7,00 %; 20,20 %] p<0,0001	11,30 [2,92; 43,69] p=0,0004
ATT ^d	Gesamt- population	19/124 (15,3 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	10,13 [2,95; 34,76] p=0,0002	8,73 [2,67; 28,60] p=0,0003	14,00 % [7,00 %; 20,00 %] p<0,0001	11,06 [2,95; 41,53] p=0,0004
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	19/124 (15,3 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	13,48 [2,25; 80,62] p=0,0044	NA [NA; NA] NA	9,00 % [-10,00 %; 29,00 %] p=0,3546	9,36 [1,77; 49,64] p=0,0086
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	14/78 (17,9 %)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0 %)	NA [NA; NA]	7,11 [1,55; 32,55] p=0,0043	6,01 [1,42; 25,51] p=0,0150	15,00 % [5,50 %; 24,40 %] p=0,0019	8,23 [1,53; 44,15] p=0,0139
	65 - 75 Jahre	3/37 (8,1 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	7,24 [0,73; 72,04] p=0,0527	6,73 [0,72; 62,57] p=0,0938	6,90 % [-2,20 %; 16,00 %] p=0,1372	6,78 [0,70; 65,14] p=0,0975
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,54; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	13/71 (18,3 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	21,74 [2,77; 170,55] p<0,0001	17,94 [2,40; 134,04] p=0,0049	17,30 % [8,10 %; 26,50 %] p=0,0002	16,18 [2,11; 123,74] p=0,0073
	Weiblich	6/53 (11,3 %)	NA [NA; NA]	2/76 (2,6 %)	NA [NA; NA]	4,72 [0,92; 24,39] p=0,0449	4,30 [0,90; 20,50] p=0,0670	8,70 % [-0,60 %; 17,90 %] p=0,0658	6,73 [1,11; 40,67] p=0,0379
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	I	10/74 (13,5 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,50 % [5,70 %; 21,30 %] p=0,0007	NA [NA; NA] NA
	II	6/35 (17,1 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,10 % [4,70 %; 29,60 %] p=0,0071	NA [NA; NA] NA
	III	3/15 (20,0 %)	NA [1,54; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	6,75 [1,01; 44,92] p=0,0283	5,60 [1,03; 30,53] p=0,0465	16,40 % [-4,40 %; 37,20 %] p=0,1219	7,53 [1,17; 48,41] p=0,0334
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	11/64 (17,2 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	8,93 [1,11; 71,89] p=0,0159	7,56 [1,01; 56,49] p=0,0486	14,90 % [4,70 %; 25,20 %] p=0,0043	NA [NA; NA] NA
	1	8/60 (13,3 %)	NA [NA; NA]	2/130 (1,5 %)	NA [NA; NA]	9,85 [2,02; 47,93] p=0,0007	8,67 [1,90; 39,59] p=0,0053	11,80 % [2,90 %; 20,70 %] p=0,0091	8,40 [1,78; 39,56] p=0,0071
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	18/124 (14,5 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	14,60 [3,32; 64,20] p<0,0001	12,63 [2,98; 53,44] p=0,0006	13,40 % [7,00 %; 19,80 %] p<0,0001	18,46 [3,47; 98,15] p=0,0006
ATT ^d	Gesamt- population	18/124 (14,5 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	14,11 [3,28; 60,69] p=0,0004	12,21 [2,95; 50,51] p=0,0006	13,00 % [7,00 %; 20,00 %] p<0,0001	17,31 [3,53; 84,84] p=0,0004
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	18/124 (14,5 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	20,40 [2,80; 148,83] p=0,0029	NA [NA; NA] NA	10,00 % [-10,00 %; 30,00 %] p=0,3215	16,98 [2,46; 117,14] p=0,0041
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	13/78 (16,7 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	13,20 [1,68; 103,83] p=0,0021	11,17 [1,50; 83,14] p=0,0185	15,20 % [6,40 %; 23,90 %] p=0,0007	20,02 [1,95; 205,46] p=0,0116
	65 - 75 Jahre	3/37 (8,1 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	7,24 [0,73; 72,04] p=0,0527	6,73 [0,72; 62,57] p=0,0938	6,90 % [-2,20 %; 16,00 %] p=0,1372	6,78 [0,70; 65,14] p=0,0975

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,54; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	12/71 (16,9 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	19,73 [2,50; 155,65] p=0,0001	16,56 [2,20; 124,49] p=0,0064	15,90 % [6,90 %; 24,80 %] p=0,0005	15,05 [1,96; 115,89] p=0,0092
	Weiblich	6/53 (11,3 %)	NA [NA; NA]	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA]	9,57 [1,12; 82,05] p=0,0140	8,60 [1,07; 69,40] p=0,0433	10,00 % [1,10 %; 18,90 %] p=0,0277	18,08 [1,60; 203,98] p=0,0192
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	9/74 (12,2 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,20 % [4,70 %; 19,60 %] p=0,0014	NA [NA; NA] NA
	II	6/35 (17,1 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,10 % [4,70 %; 29,60 %] p=0,0071	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	3/15 (20,0 %)	NA [1,54; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	13,75 [1,31; 143,85] p=0,0070	11,20 [1,25; 100,10] p=0,0306	18,20 % [-2,30 %; 38,80 %] p=0,0822	17,46 [1,65; 185,06] p=0,0176
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	10/64 (15,6 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	7,96 [0,98; 64,66] p=0,0248	6,88 [0,91; 51,80] p=0,0613	13,40 % [3,40 %; 23,30 %] p=0,0084	NA [NA; NA] NA
	1	8/60 (13,3 %)	NA [NA; NA]	1/130 (0,8 %)	NA [NA; NA]	19,85 [2,42; 162,66] p=0,0002	17,33 [2,22; 135,48] p=0,0065	12,60 % [3,80 %; 21,30 %] p=0,0048	16,80 [2,10; 134,33] p=0,0078

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

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

Tabelle 149 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Hypofibrinogenämie in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	14/124 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30 % [5,70 %; 16,90 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	7/78 (9,0 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,00 % [2,60 %; 15,30 %] p=0,0056	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	6/37 (16,2 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,20 % [4,30 %; 28,10 %] p=0,0074	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [1,87; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10 % [-9,40 %; 31,60 %] p=0,2888	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	8/71 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30 % [3,90 %; 18,60 %] p=0,0027	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	6/53 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30 % [2,80 %; 19,90 %] p=0,0093	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	6/74 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,10 % [1,90 %; 14,30 %] p=0,0106	NA [NA; NA] NA
	II	3/35 (8,6 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,60 % [-0,70 %; 17,80 %] p=0,0701	NA [NA; NA] NA
	III	5/15 (33,3 %)	NA [1,77; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [9,50 %; 57,20 %] p=0,0062	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	6/64 (9,4 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,40 % [2,20 %; 16,50 %] p=0,0101	NA [NA; NA] NA
	1	8/60 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [4,70 %; 21,90 %] p=0,0024	NA [NA; NA] NA
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 150 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Leukopenie in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	69/124 (55,6 %)	1,61 [1,41; 2,14]	12/174 (6,9 %)	NA [NA; NA]	16,94 [8,54; 33,60] p<0,0001	8,07 [4,57; 14,24] p<0,0001	48,70 % [39,20 %; 58,30 %] p<0,0001	12,91 [6,73; 24,77] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	69/124 (55,6 %)	1,61 [1,41; 2,14]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	37,38 [15,05; 92,88] p<0,0001	17,14 [7,50; 39,15] p<0,0001	52,00 % [43,00 %; 61,00 %] p<0,0001	24,57 [10,30; 58,65] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	69/124 (55,6 %)	1,61 [1,41; 2,14]	12/174 (6,9 %)	NA [NA; NA]	19,71 [7,90; 49,16] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	13,35 [6,16; 28,97] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	42/78 (53,8 %)	1,81 [1,41; NA]	4/67 (6,0 %)	NA [NA; NA]	18,38 [6,09; 55,44] p<0,0001	9,02 [3,41; 23,84] p<0,0001	47,90 % [35,40 %; 60,30 %] p<0,0001	17,65 [5,30; 58,82] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	23/37 (62,2 %)	1,54 [1,41; 2,10]	6/83 (7,2 %)	NA [NA; NA]	21,08 [7,28; 61,08] p<0,0001	8,60 [3,82; 19,34] p<0,0001	54,90 % [38,30 %; 71,50 %] p<0,0001	13,87 [5,58; 34,48] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	NA [0,03; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	8,80 [1,25; 62,19] p=0,0183	5,33 [1,17; 24,25] p=0,0303	36,10 % [1,80 %; 70,40 %] p=0,0390	7,69 [1,39; 42,60] p=0,0195
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	40/71 (56,3 %)	1,58 [1,41; NA]	9/98 (9,2 %)	NA [NA; NA]	12,76 [5,56; 29,28] p<0,0001	6,13 [3,19; 11,81] p<0,0001	47,20 % [34,30 %; 60,00 %] p<0,0001	9,38 [4,38; 20,08] p<0,0001
	Weiblich	29/53 (54,7 %)	1,61 [1,38; NA]	3/76 (3,9 %)	NA [NA; NA]	29,40 [8,22; 105,22] p<0,0001	13,86 [4,45; 43,16] p<0,0001	50,80 % [36,70 %; 64,90 %] p<0,0001	21,46 [6,35; 72,52] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	46/74 (62,2 %)	1,54 [1,38; 2,10]	6/52 (11,5 %)	NA [NA; NA]	12,60 [4,77; 33,29] p<0,0001	5,39 [2,49; 11,67] p<0,0001	50,60 % [36,60 %; 64,70 %] p<0,0001	9,36 [3,71; 23,64] p<0,0001
	II	18/35 (51,4 %)	1,77 [1,31; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	22,23 [4,65; 106,42] p<0,0001	11,31 [2,81; 45,51] p=0,0006	46,90 % [29,20 %; 64,50 %] p<0,0001	14,06 [3,26; 60,70] p=0,0004

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	III	5/15 (33,3 %)	NA [1,41; NA]	3/56 (5,4 %)	NA [NA; NA]	8,83 [1,81; 43,01] p=0,0025	6,22 [1,67; 23,13] p=0,0064	28,00 % [3,40 %; 52,60 %] p=0,0257	12,42 [2,39; 64,62] p=0,0027
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	37/64 (57,8 %)	1,71 [1,38; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	18,73 [5,24; 66,88] p<0,0001	8,48 [2,79; 25,79] p=0,0002	51,00 % [36,80 %; 65,20 %] p<0,0001	12,51 [3,85; 40,69] p<0,0001
	1	32/60 (53,3 %)	1,58 [1,41; NA]	9/130 (6,9 %)	NA [NA; NA]	15,37 [6,59; 35,81] p<0,0001	7,70 [3,93; 15,10] p<0,0001	46,40 % [33,10 %; 59,80 %] p<0,0001	12,64 [5,72; 27,93] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	67/124 (54,0 %)	1,91 [1,58; 3,09]	9/174 (5,2 %)	NA [NA; NA]	21,55 [10,10; 46,00] p<0,0001	10,45 [5,42; 20,14] p<0,0001	48,90 % [39,50 %; 58,20 %] p<0,0001	16,83 [7,92; 35,76] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	67/124 (54,0 %)	1,91 [1,58; 3,09]	5/174 (2,9 %)	NA [NA; NA]	41,33 [15,63; 109,28] p<0,0001	19,54 [7,98; 47,85] p<0,0001	51,00 % [42,00 %; 60,00 %] p<0,0001	27,00 [10,55; 69,08] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Multivariable Regression ^c	Gesamt- population	67/124 (54,0 %)	1,91 [1,58; 3,09]	9/174 (5,2 %)	NA [NA; NA]	24,28 [9,06; 65,08] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	18,59 [7,50; 46,12] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	40/78 (51,3 %)	2,33 [1,61; NA]	4/67 (6,0 %)	NA [NA; NA]	16,58 [5,50; 50,00] p<0,0001	8,59 [3,24; 22,76] p<0,0001	45,30 % [32,90 %; 57,80 %] p<0,0001	16,16 [4,82; 54,13] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	23/37 (62,2 %)	1,58 [1,41; 1,91]	4/83 (4,8 %)	NA [NA; NA]	32,45 [9,73; 108,19] p<0,0001	12,90 [4,80; 34,66] p<0,0001	57,30 % [41,10 %; 73,60 %] p<0,0001	20,47 [7,00; 59,89] p<0,0001
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	3,76 [1,22; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	18,40 [1,68; 201,86] p=0,0047	10,67 [1,37; 83,11] p=0,0238	40,30 % [6,80 %; 73,70 %] p=0,0182	13,82 [1,54; 124,16] p=0,0191
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	39/71 (54,9 %)	2,10 [1,51; NA]	6/98 (6,1 %)	NA [NA; NA]	18,69 [7,24; 48,27] p<0,0001	8,97 [4,02; 20,04] p<0,0001	48,80 % [36,30 %; 61,30 %] p<0,0001	14,00 [5,51; 35,58] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	Weiblich	28/53 (52,8 %)	1,64 [1,51; NA]	3/76 (3,9 %)	NA [NA; NA]	27,25 [7,62; 97,47] p<0,0001	13,38 [4,29; 41,76] p<0,0001	48,90 % [34,70 %; 63,00 %] p<0,0001	20,06 [5,91; 68,07] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	44/74 (59,5 %)	1,71 [1,54; 2,53]	4/52 (7,7 %)	NA [NA; NA]	17,60 [5,74; 53,97] p<0,0001	7,73 [2,96; 20,19] p<0,0001	51,80 % [38,40 %; 65,10 %] p<0,0001	14,29 [4,42; 46,13] p<0,0001
	II	18/35 (51,4 %)	1,91 [1,45; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	45,53 [5,63; 368,28] p<0,0001	22,63 [3,17; 161,31] p=0,0019	49,20 % [32,00 %; 66,30 %] p<0,0001	27,51 [3,67; 206,25] p=0,0013
	III	5/15 (33,3 %)	NA [1,41; NA]	3/56 (5,4 %)	NA [NA; NA]	8,83 [1,81; 43,01] p=0,0025	6,22 [1,67; 23,13] p=0,0064	28,00 % [3,40 %; 52,60 %] p=0,0257	12,37 [2,38; 64,33] p=0,0028
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	36/64 (56,3 %)	1,81 [1,51; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	17,57 [4,92; 62,70] p<0,0001	8,25 [2,71; 25,12] p=0,0002	49,40 % [35,20 %; 63,70 %] p<0,0001	11,95 [3,67; 38,90] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	1	31/60 (51,7 %)	2,10 [1,51; NA]	6/130 (4,6 %)	NA [NA; NA]	22,09 [8,43; 57,88] p<0,0001	11,19 [4,94; 25,39] p<0,0001	47,10 % [33,90 %; 60,20 %] p<0,0001	18,83 [7,13; 49,70] p<0,0001

a: MedDRA-Version 23.0
 b: ITT-Population
 c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
 d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores
 e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

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

Tabelle 151 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Lymphopenie in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	63/124 (50,8 %)	2,07 [1,45; NA]	13/174 (7,5 %)	NA [NA; NA]	12,79 [6,57; 24,89] p<0,0001	6,80 [3,92; 11,80] p<0,0001	43,30 % [33,70 %; 53,00 %] p<0,0001	9,51 [5,12; 17,65] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	63/124 (50,8 %)	2,07 [1,45; NA]	8/174 (4,6 %)	NA [NA; NA]	21,11 [9,60; 46,40] p<0,0001	10,89 [5,44; 21,80] p<0,0001	46,00 % [37,00 %; 56,00 %] p<0,0001	15,26 [7,16; 32,53] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	63/124 (50,8 %)	2,07 [1,45; NA]	13/174 (7,5 %)	NA [NA; NA]	13,14 [5,53; 31,27] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	9,83 [4,62; 20,90] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	40/78 (51,3 %)	2,07 [1,45; NA]	3/67 (4,5 %)	NA [NA; NA]	22,46 [6,50; 77,60] p<0,0001	11,45 [3,71; 35,34] p<0,0001	46,80 % [34,70 %; 59,00 %] p<0,0001	14,38 [4,45; 46,55] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	20/37 (54,1 %)	1,45 [1,31; NA]	6/83 (7,2 %)	NA [15,70; NA]	15,10 [5,27; 43,26] p<0,0001	7,48 [3,27; 17,08] p<0,0001	46,80 % [29,80 %; 63,80 %] p<0,0001	12,15 [4,54; 32,52] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,03; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [NA; NA]	2,50 [0,43; 14,43] p=0,3044	2,00 [0,55; 7,24] p=0,2908	16,70 % [-17,60 %; 50,90 %] p=0,3397	2,13 [0,48; 9,55] p=0,3219
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	37/71 (52,1 %)	2,04 [1,41; NA]	7/98 (7,1 %)	NA [NA; NA]	14,15 [5,76; 34,75] p<0,0001	7,30 [3,45; 15,41] p<0,0001	45,00 % [32,30 %; 57,70 %] p<0,0001	9,23 [4,11; 20,74] p<0,0001
	Weiblich	26/53 (49,1 %)	2,10 [1,35; NA]	6/76 (7,9 %)	NA [NA; NA]	11,23 [4,16; 30,31] p<0,0001	6,21 [2,75; 14,04] p<0,0001	41,20 % [26,40 %; 55,90 %] p<0,0001	9,82 [3,76; 25,65] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	43/74 (58,1 %)	1,51 [1,35; NA]	3/52 (5,8 %)	NA [15,70; NA]	22,66 [6,47; 79,38] p<0,0001	10,07 [3,30; 30,73] p<0,0001	52,30 % [39,40 %; 65,20 %] p<0,0001	21,23 [5,13; 87,80] p<0,0001
	II	15/35 (42,9 %)	NA [1,45; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	5,85 [1,86; 18,41] p=0,0015	3,77 [1,52; 9,37] p=0,0042	31,50 % [12,60 %; 50,40 %] p=0,0011	4,32 [1,57; 11,91] p=0,0047

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	III	5/15 (33,3 %)	NA [1,08; NA]	3/56 (5,4 %)	NA [NA; NA]	8,83 [1,81; 43,01] p=0,0025	6,22 [1,67; 23,13] p=0,0064	28,00 % [3,40 %; 52,60 %] p=0,0257	8,25 [1,96; 34,74] p=0,0040
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	31/64 (48,4 %)	2,10 [1,41; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	9,39 [3,01; 29,34] p<0,0001	5,33 [2,02; 14,03] p=0,0007	39,30 % [24,40 %; 54,20 %] p<0,0001	6,87 [2,42; 19,48] p=0,0003
	1	32/60 (53,3 %)	1,58 [1,41; NA]	9/130 (6,9 %)	NA [NA; NA]	15,37 [6,59; 35,81] p<0,0001	7,70 [3,93; 15,10] p<0,0001	46,40 % [33,10 %; 59,80 %] p<0,0001	11,63 [5,34; 25,30] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	63/124 (50,8 %)	2,04 [1,45; NA]	11/174 (6,3 %)	NA [NA; NA]	15,30 [7,56; 30,97] p<0,0001	8,04 [4,42; 14,61] p<0,0001	44,50 % [35,00 %; 54,00 %] p<0,0001	11,42 [5,85; 22,28] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	63/124 (50,8 %)	2,04 [1,45; NA]	7/174 (4,0 %)	NA [NA; NA]	23,07 [10,22; 52,06] p<0,0001	11,86 [5,75; 24,44] p<0,0001	47,00 % [37,00 %; 56,00 %] p<0,0001	16,68 [7,58; 36,71] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Multivariable Regression ^c	Gesamt- population	63/124 (50,8 %)	2,04 [1,45; NA]	11/174 (6,3 %)	NA [NA; NA]	14,87 [6,03; 36,63] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	11,55 [5,10; 26,18] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	40/78 (51,3 %)	2,07 [1,45; NA]	3/67 (4,5 %)	NA [NA; NA]	22,46 [6,50; 77,60] p<0,0001	11,45 [3,71; 35,34] p<0,0001	46,80 % [34,70 %; 59,00 %] p<0,0001	14,40 [4,45; 46,59] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	20/37 (54,1 %)	1,51 [1,35; NA]	5/83 (6,0 %)	NA [15,70; NA]	18,35 [6,04; 55,78] p<0,0001	8,97 [3,65; 22,07] p<0,0001	48,00 % [31,20 %; 64,90 %] p<0,0001	15,32 [5,21; 45,05] p<0,0001
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,03; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	3,50 [0,56; 22,03] p=0,1736	2,67 [0,65; 10,87] p=0,1712	20,80 % [-12,70 %; 54,40 %] p=0,2232	2,96 [0,60; 14,68] p=0,1844
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	37/71 (52,1 %)	2,04 [1,41; NA]	6/98 (6,1 %)	NA [NA; NA]	16,69 [6,47; 43,06] p<0,0001	8,51 [3,80; 19,07] p<0,0001	46,00 % [33,40 %; 58,50 %] p<0,0001	10,76 [4,53; 25,53] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	Weiblich	26/53 (49,1 %)	2,10 [1,45; NA]	5/76 (6,6 %)	NA [NA; NA]	13,67 [4,76; 39,26] p<0,0001	7,46 [3,06; 18,17] p<0,0001	42,50 % [27,90 %; 57,00 %] p<0,0001	12,24 [4,26; 35,16] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	43/74 (58,1 %)	1,51 [1,41; NA]	3/52 (5,8 %)	NA [15,70; NA]	22,66 [6,47; 79,38] p<0,0001	10,07 [3,30; 30,73] p<0,0001	52,30 % [39,40 %; 65,20 %] p<0,0001	21,77 [5,26; 90,06] p<0,0001
	II	15/35 (42,9 %)	NA [1,45; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	5,85 [1,86; 18,41] p=0,0015	3,77 [1,52; 9,37] p=0,0042	31,50 % [12,60 %; 50,40 %] p=0,0011	4,28 [1,55; 11,79] p=0,0050
	III	5/15 (33,3 %)	NA [1,08; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	27,50 [2,90; 260,98] p=0,0001	18,67 [2,35; 147,94] p=0,0056	31,50 % [7,40 %; 55,70 %] p=0,0103	25,00 [2,90; 215,38] p=0,0034
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	31/64 (48,4 %)	2,10 [1,45; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	12,84 [3,60; 45,74] p<0,0001	7,10 [2,31; 21,80] p=0,0006	41,60 % [27,30 %; 56,00 %] p<0,0001	9,57 [2,92; 31,37] p=0,0002

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	1	32/60 (53,3 %)	1,51 [1,41; NA]	8/130 (6,2 %)	NA [NA; NA]	17,43 [7,25; 41,89] p<0,0001	8,67 [4,25; 17,66] p<0,0001	47,20 % [33,90 %; 60,50 %] p<0,0001	12,98 [5,71; 29,48] p<0,0001

a: MedDRA-Version 23.0
 b: ITT-Population
 c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
 d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores
 e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Tabelle 152 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Neutropenie in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	109/124 (87,9 %)	1,45 [1,38; 1,58]	32/174 (18,4 %)	NA [16,99; NA]	32,25 [16,63; 62,52] p<0,0001	4,78 [3,47; 6,58] p<0,0001	69,50 % [61,40 %; 77,60 %] p<0,0001	13,71 [8,78; 21,40] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	109/124 (87,9 %)	1,45 [1,38; 1,58]	20/174 (11,5 %)	NA [NA; NA]	54,81 [26,93; 111,56] p<0,0001	7,51 [4,97; 11,35] p<0,0001	76,00 % [69,00 %; 84,00 %] p<0,0001	21,62 [13,06; 35,78] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	109/124 (87,9 %)	1,45 [1,38; 1,58]	32/174 (18,4 %)	NA [16,99; NA]	60,57 [22,32; 164,39] p<0,0001	2,50 [0,80; 7,84] p=0,1129	60,00 % [44,00 %; 77,00 %] p<0,0001	15,89 [9,12; 27,69] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	72/78 (92,3 %)	1,54 [1,38; 1,58]	14/67 (20,9 %)	NA [16,99; NA]	45,43 [16,38; 125,99] p<0,0001	4,42 [2,76; 7,07] p<0,0001	71,40 % [60,00 %; 82,80 %] p<0,0001	13,04 [6,79; 25,07] p<0,0001

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	29/37 (78,4 %)	1,41 [1,15; 1,61]	15/83 (18,1 %)	NA [11,86; NA]	16,43 [6,28; 43,00] p<0,0001	4,34 [2,66; 7,07] p<0,0001	60,30 % [44,70 %; 75,90 %] p<0,0001	11,96 [5,93; 24,14] p<0,0001
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	1,38 [0,03; 1,84]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	56,00 [5,05; 620,52] p<0,0001	7,11 [2,41; 21,01] p=0,0004	76,40 % [52,00 %; 100,00 %] p<0,0001	12,52 [3,18; 49,28] p=0,0003
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	64/71 (90,1 %)	1,45 [1,31; 1,58]	18/98 (18,4 %)	NA [16,99; NA]	40,63 [15,99; 103,28] p<0,0001	4,91 [3,21; 7,50] p<0,0001	71,80 % [61,40 %; 82,10 %] p<0,0001	12,89 [7,26; 22,88] p<0,0001
	Weiblich	45/53 (84,9 %)	1,45 [1,28; 1,61]	14/76 (18,4 %)	NA [8,74; NA]	24,91 [9,64; 64,39] p<0,0001	4,61 [2,83; 7,50] p<0,0001	66,50 % [53,50 %; 79,50 %] p<0,0001	14,81 [7,29; 30,09] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	66/74 (89,2 %)	1,54 [1,28; 1,58]	9/52 (17,3 %)	NA [NA; NA]	39,42 [14,12; 110,07] p<0,0001	5,15 [2,83; 9,38] p<0,0001	71,90 % [59,40 %; 84,40 %] p<0,0001	17,33 [7,98; 37,63] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	II	31/35 (88,6 %)	1,45 [1,35; 1,58]	6/44 (13,6 %)	NA [NA; NA]	49,08 [12,71; 189,55] p<0,0001	6,50 [3,06; 13,79] p<0,0001	74,90 % [60,30 %; 89,60 %] p<0,0001	14,84 [5,96; 36,91] p<0,0001
	III	12/15 (80,0 %)	1,51 [0,46; 2,33]	13/56 (23,2 %)	16,99 [8,74; NA]	13,23 [3,23; 54,14] p<0,0001	3,45 [2,01; 5,91] p<0,0001	56,80 % [33,70 %; 79,90 %] p<0,0001	8,18 [3,40; 19,71] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	57/64 (89,1 %)	1,45 [1,28; 1,61]	7/44 (15,9 %)	NA [NA; NA]	43,04 [13,95; 132,76] p<0,0001	5,60 [2,82; 11,10] p<0,0001	73,20 % [59,90 %; 86,40 %] p<0,0001	14,58 [6,50; 32,71] p<0,0001
	1	52/60 (86,7 %)	1,45 [1,35; 1,58]	25/130 (19,2 %)	NA [11,86; NA]	27,30 [11,52; 64,69] p<0,0001	4,51 [3,13; 6,50] p<0,0001	67,40 % [56,50 %; 78,40 %] p<0,0001	13,00 [7,47; 22,62] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	108/124 (87,1 %)	1,58 [1,51; 1,61]	27/174 (15,5 %)	NA [16,99; NA]	36,75 [18,87; 71,56] p<0,0001	5,61 [3,94; 7,99] p<0,0001	71,60 % [63,60 %; 79,60 %] p<0,0001	15,60 [9,69; 25,13] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
ATT ^d	Gesamt- population	108/124 (87,1 %)	1,58 [1,51; 1,61]	18/174 (10,3 %)	NA [NA; NA]	57,41 [28,11; 117,27] p<0,0001	8,28 [5,34; 12,84] p<0,0001	77,00 % [69,00 %; 84,00 %] p<0,0001	22,23 [13,17; 37,51] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	108/124 (87,1 %)	1,58 [1,51; 1,61]	27/174 (15,5 %)	NA [16,99; NA]	52,70 [20,53; 135,27] p<0,0001	3,28 [0,88; 12,16] p=0,0750	67,00 % [52,00 %; 82,00 %] p<0,0001	18,36 [10,04; 33,58] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	71/78 (91,0 %)	1,58 [1,51; 1,71]	14/67 (20,9 %)	NA [8,54; NA]	38,40 [14,49; 101,75] p<0,0001	4,36 [2,72; 6,98] p<0,0001	70,10 % [58,50 %; 81,70 %] p<0,0001	11,39 [5,99; 21,65] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	29/37 (78,4 %)	1,51 [1,41; 1,61]	12/83 (14,5 %)	NA [11,86; NA]	21,45 [7,94; 57,92] p<0,0001	5,42 [3,13; 9,40] p<0,0001	63,90 % [48,70 %; 79,20 %] p<0,0001	15,34 [7,08; 33,23] p<0,0001
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	1,71 [0,03; 2,56]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	184,00 [10,27; 3298,20] p<0,0001	21,33 [3,09; 147,35] p=0,0019	84,70 % [62,70 %; 100,00 %] p<0,0001	33,55 [4,12; 273,28] p=0,0010
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Männlich	63/71 (88,7 %)	1,58 [1,51; 1,71]	14/98 (14,3 %)	NA [16,99; NA]	47,25 [18,68; 119,52] p<0,0001	6,21 [3,80; 10,16] p<0,0001	74,40 % [64,30 %; 84,60 %] p<0,0001	14,99 [7,99; 28,13] p<0,0001
	Weiblich	45/53 (84,9 %)	1,54 [1,45; 1,68]	13/76 (17,1 %)	NA [8,74; NA]	27,26 [10,44; 71,21] p<0,0001	4,96 [2,99; 8,25] p<0,0001	67,80 % [55,00 %; 80,60 %] p<0,0001	16,74 [8,02; 34,95] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	65/74 (87,8 %)	1,58 [1,54; 1,68]	9/52 (17,3 %)	NA [NA; NA]	34,51 [12,68; 93,90] p<0,0001	5,08 [2,79; 9,25] p<0,0001	70,50 % [57,80 %; 83,20 %] p<0,0001	15,72 [7,32; 33,75] p<0,0001
	II	31/35 (88,6 %)	1,51 [1,41; 1,61]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	77,50 [17,94; 334,75] p<0,0001	9,74 [3,80; 24,99] p<0,0001	79,50 % [65,90 %; 93,00 %] p<0,0001	21,82 [7,41; 64,27] p<0,0001
	III	12/15 (80,0 %)	1,71 [0,46; 2,60]	11/56 (19,6 %)	16,99 [8,74; NA]	16,36 [3,93; 68,15] p<0,0001	4,07 [2,26; 7,33] p<0,0001	60,40 % [37,60 %; 83,10 %] p<0,0001	9,38 [3,75; 23,51] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	0	57/64 (89,1 %)	1,58 [1,51; 1,68]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	63,51 [18,79; 214,66] p<0,0001	7,84 [3,42; 17,97] p<0,0001	77,70 % [65,60 %; 89,80 %] p<0,0001	21,06 [8,29; 53,54] p<0,0001
	1	51/60 (85,0 %)	1,58 [1,51; 1,68]	22/130 (16,9 %)	NA [11,86; NA]	27,82 [11,96; 64,69] p<0,0001	5,02 [3,38; 7,46] p<0,0001	68,10 % [57,00 %; 79,20 %] p<0,0001	12,81 [7,21; 22,77] p<0,0001

a: MedDRA-Version 23.0
b: ITT-Population
c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores
e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Tabelle 153 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Thrombozytopenie in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	92/124 (74,2 %)	1,61 [1,41; 1,71]	43/174 (24,7 %)	NA [15,34; NA]	8,76 [5,16; 14,87] p<0,0001	3,00 [2,27; 3,97] p<0,0001	49,50 % [39,50 %; 59,50 %] p<0,0001	4,76 [3,26; 6,96] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	92/124 (74,2 %)	1,61 [1,41; 1,71]	42/174 (24,1 %)	8,31 [8,31; NA]	9,16 [5,38; 15,60] p<0,0001	3,11 [2,34; 4,13] p<0,0001	50,00 % [40,00 %; 60,00 %] p<0,0001	7,54 [4,84; 11,75] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	92/124 (74,2 %)	1,61 [1,41; 1,71]	43/174 (24,7 %)	NA [15,34; NA]	10,49 [5,09; 21,60] p<0,0001	2,46 [0,78; 7,74] p=0,1214	47,00 % [32,00 %; 63,00 %] p<0,0001	4,95 [3,02; 8,11] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	60/78 (76,9 %)	1,58 [1,28; 1,77]	15/67 (22,4 %)	NA [9,46; NA]	11,56 [5,30; 25,19] p<0,0001	3,44 [2,16; 5,45] p<0,0001	54,50 % [40,90 %; 68,20 %] p<0,0001	6,13 [3,29; 11,45] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	27/37 (73,0 %)	1,68 [1,28; 1,91]	23/83 (27,7 %)	NA [14,00; NA]	7,04 [2,95; 16,82] p<0,0001	2,63 [1,77; 3,92] p<0,0001	45,30 % [28,00 %; 62,50 %] p<0,0001	4,46 [2,51; 7,95] p<0,0001
	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	1,61 [0,03; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [NA; NA]	4,75 [0,92; 24,56] p=0,0570	2,67 [1,01; 7,07] p=0,0485	34,70 % [-1,60 %; 71,00 %] p=0,0608	2,85 [0,82; 9,88] p=0,0994
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	52/71 (73,2 %)	1,64 [1,35; 2,07]	24/98 (24,5 %)	NA [15,34; NA]	8,44 [4,20; 16,97] p<0,0001	2,99 [2,06; 4,35] p<0,0001	48,70 % [35,40 %; 62,10 %] p<0,0001	4,65 [2,81; 7,69] p<0,0001
	Weiblich	40/53 (75,5 %)	1,51 [1,28; 1,68]	19/76 (25,0 %)	NA [14,00; NA]	9,23 [4,09; 20,81] p<0,0001	3,02 [1,99; 4,59] p<0,0001	50,50 % [35,30 %; 65,60 %] p<0,0001	4,83 [2,71; 8,57] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	I	51/74 (68,9 %)	1,61 [1,28; 1,91]	10/52 (19,2 %)	NA [NA; NA]	9,31 [3,99; 21,73] p<0,0001	3,58 [2,01; 6,39] p<0,0001	49,70 % [34,70 %; 64,70 %] p<0,0001	6,18 [3,02; 12,63] p<0,0001
	II	29/35 (82,9 %)	1,64 [1,45; 1,91]	10/44 (22,7 %)	NA [4,43; NA]	16,43 [5,33; 50,71] p<0,0001	3,65 [2,07; 6,42] p<0,0001	60,10 % [42,50 %; 77,70 %] p<0,0001	4,85 [2,36; 9,99] p<0,0001
	III	12/15 (80,0 %)	1,25 [0,03; 2,63]	15/56 (26,8 %)	15,34 [9,46; NA]	10,93 [2,71; 44,19] p=0,0002	2,99 [1,81; 4,93] p<0,0001	53,20 % [29,90 %; 76,50 %] p<0,0001	5,64 [2,52; 12,64] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	49/64 (76,6 %)	1,68 [1,41; 1,91]	10/44 (22,7 %)	NA [14,00; NA]	11,11 [4,46; 27,65] p<0,0001	3,37 [1,92; 5,91] p<0,0001	53,80 % [37,70 %; 70,00 %] p<0,0001	7,61 [3,57; 16,22] p<0,0001
	1	43/60 (71,7 %)	1,51 [0,66; 1,64]	33/130 (25,4 %)	NA [15,34; NA]	7,43 [3,74; 14,77] p<0,0001	2,82 [2,02; 3,95] p<0,0001	46,30 % [32,60 %; 59,90 %] p<0,0001	4,04 [2,54; 6,44] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	74/124 (59,7 %)	2,23 [1,91; 2,83]	30/174 (17,2 %)	NA [NA; NA]	7,10 [4,17; 12,10] p<0,0001	3,46 [2,42; 4,94] p<0,0001	42,40 % [32,10 %; 52,70 %] p<0,0001	4,38 [2,84; 6,78] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	74/124 (59,7 %)	2,23 [1,91; 2,83]	33/174 (19,0 %)	8,31 [8,31; NA]	6,41 [3,80; 10,82] p<0,0001	3,18 [2,26; 4,48] p<0,0001	41,00 % [30,00 %; 51,00 %] p<0,0001	7,37 [4,36; 12,46] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	74/124 (59,7 %)	2,23 [1,91; 2,83]	30/174 (17,2 %)	NA [NA; NA]	9,32 [4,41; 19,69] p<0,0001	3,76 [0,84; 16,91] p=0,0821	37,00 % [22,00 %; 52,00 %] p<0,0001	5,00 [2,82; 8,87] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	46/78 (59,0 %)	2,43 [1,77; 3,58]	10/67 (14,9 %)	NA [15,34; NA]	8,19 [3,65; 18,41] p<0,0001	3,95 [2,17; 7,21] p<0,0001	44,00 % [30,20 %; 57,90 %] p<0,0001	5,70 [2,69; 12,07] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	23/37 (62,2 %)	1,91 [1,54; 2,53]	16/83 (19,3 %)	NA [NA; NA]	6,88 [2,91; 16,25] p<0,0001	3,23 [1,94; 5,35] p<0,0001	42,90 % [25,10 %; 60,70 %] p<0,0001	4,19 [2,20; 7,98] p<0,0001

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	1,97 [1,35; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [NA; NA]	6,25 [1,15; 34,12] p=0,0278	3,33 [1,15; 9,70] p=0,0272	38,90 % [3,20 %; 74,60 %] p=0,0329	3,47 [0,93; 12,94] p=0,0644
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	40/71 (56,3 %)	2,63 [1,91; NA]	17/98 (17,3 %)	NA [NA; NA]	6,15 [3,05; 12,41] p<0,0001	3,25 [2,01; 5,24] p<0,0001	39,00 % [25,20 %; 52,70 %] p<0,0001	3,89 [2,18; 6,96] p<0,0001
	Weiblich	34/53 (64,2 %)	1,94 [1,61; 2,27]	13/76 (17,1 %)	NA [NA; NA]	8,67 [3,82; 19,68] p<0,0001	3,75 [2,20; 6,40] p<0,0001	47,00 % [31,60 %; 62,50 %] p<0,0001	5,12 [2,64; 9,93] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	38/74 (51,4 %)	2,63 [1,97; NA]	6/52 (11,5 %)	NA [NA; NA]	8,09 [3,08; 21,25] p<0,0001	4,45 [2,03; 9,75] p=0,0002	39,80 % [25,50 %; 54,10 %] p<0,0001	6,92 [2,72; 17,61] p<0,0001
	II	25/35 (71,4 %)	1,91 [1,54; 2,27]	6/44 (13,6 %)	NA [NA; NA]	15,83 [5,11; 49,06] p<0,0001	5,24 [2,42; 11,34] p<0,0001	57,80 % [39,70 %; 75,90 %] p<0,0001	5,89 [2,41; 14,39] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	11/15 (73,3 %)	1,51 [1,15; 2,63]	11/56 (19,6 %)	NA [15,34; NA]	11,25 [3,00; 42,14] p<0,0001	3,73 [2,03; 6,88] p<0,0001	53,70 % [29,00 %; 78,40 %] p<0,0001	5,62 [2,35; 13,45] p=0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	40/64 (62,5 %)	2,10 [1,77; 2,83]	6/44 (13,6 %)	NA [NA; NA]	10,56 [3,89; 28,66] p<0,0001	4,58 [2,13; 9,87] p=0,0001	48,90 % [33,30 %; 64,50 %] p<0,0001	7,91 [3,12; 20,09] p<0,0001
	1	34/60 (56,7 %)	2,27 [1,64; NA]	24/130 (18,5 %)	NA [NA; NA]	5,78 [2,94; 11,36] p<0,0001	3,07 [2,01; 4,69] p<0,0001	38,20 % [24,00 %; 52,40 %] p<0,0001	3,47 [2,04; 5,90] p<0,0001

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

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

Tabelle 154 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Sinustachykardie in der SOC Herzerkrankungen ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt-population	18/124 (14,5 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,50 % [8,30 %; 20,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	11/78 (14,1 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,10 % [6,40 %; 21,80 %] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,90 % [6,30 %; 31,50 %] p=0,0033	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	10/71 (14,1 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,10 % [6,00 %; 22,20 %] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	8/53 (15,1 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,10 % [5,50 %; 24,70 %] p=0,0021	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	9/74 (12,2 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,20 % [4,70 %; 19,60 %] p=0,0014	NA [NA; NA] NA
	II	7/35 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [6,70 %; 33,30 %] p=0,0031	NA [NA; NA] NA
	III	2/15 (13,3 %)	NA [2,73; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [-3,90 %; 30,50 %] p=0,1287	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	7/64 (10,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,90 % [3,30 %; 18,60 %] p=0,0051	NA [NA; NA] NA
	1	11/60 (18,3 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,30 % [8,50 %; 28,10 %] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 155 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Abdominalschmerz in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	14/124 (11,3 %)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	3,56 [1,33; 9,55] p=0,0078	3,27 [1,29; 8,28] p=0,0123	7,80 % [1,60 %; 14,00 %] p=0,0131	2,89 [1,11; 7,54] p=0,0303
ATT ^d	Gesamt- population	14/124 (11,3 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	27,07 [2,86; 256,00] p=0,0040	24,12 [2,61; 222,60] p=0,0050	11,00 % [5,00 %; 17,00 %] p=0,0002	20,91 [2,23; 195,75] p=0,0077
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	14/124 (11,3 %)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	17,74 [3,28; 95,90] p=0,0008	NA [NA; NA] NA	9,00 % [-12,00 %; 29,00 %] p=0,4024	14,59 [2,98; 71,54] p=0,0010
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	7/78 (9,0 %)	NA [NA; NA]	3/67 (4,5 %)	NA [NA; NA]	2,10 [0,52; 8,48] p=0,2884	2,00 [0,54; 7,45] p=0,2991	4,50 % [-3,60 %; 12,50 %] p=0,2734	1,73 [0,45; 6,72] p=0,4281

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	4/37 (10,8 %)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4 %)	NA [NA; NA]	4,91 [0,86; 28,11] p=0,0522	4,49 [0,86; 23,42] p=0,0750	8,40 % [-2,10 %; 18,90 %] p=0,1181	4,35 [0,79; 23,80] p=0,0904
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [1,87; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	11,50 [1,01; 131,28] p=0,0244	8,00 [0,95; 67,29] p=0,0556	29,20 % [-2,70 %; 61,00 %] p=0,0724	6,92 [0,72; 66,75] p=0,0944
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	8/71 (11,3 %)	NA [NA; NA]	3/98 (3,1 %)	NA [NA; NA]	4,02 [1,03; 15,74] p=0,0333	3,68 [1,01; 13,39] p=0,0479	8,20 % [0,10 %; 16,30 %] p=0,0473	3,13 [0,83; 11,85] p=0,0930
	Weiblich	6/53 (11,3 %)	NA [NA; NA]	3/76 (3,9 %)	NA [NA; NA]	3,11 [0,74; 13,03] p=0,1072	2,87 [0,75; 10,96] p=0,1235	7,40 % [-2,20 %; 17,00 %] p=0,1317	2,62 [0,65; 10,50] p=0,1753
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	7/74 (9,5 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	5,33 [0,64; 44,69] p=0,0889	4,92 [0,62; 38,79] p=0,1305	7,50 % [-0,10 %; 15,20 %] p=0,0532	4,38 [0,54; 35,68] p=0,1679

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	5/35 (14,3 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	7,17 [0,80; 64,49] p=0,0467	6,29 [0,77; 51,36] p=0,0863	12,00 % [-0,40 %; 24,40 %] p=0,0576	5,64 [0,65; 48,60] p=0,1157
	III	2/15 (13,3 %)	NA [NA; NA]	3/56 (5,4 %)	NA [NA; NA]	2,72 [0,41; 17,98] p=0,2870	2,49 [0,46; 13,57] p=0,2920	8,00 % [-10,20 %; 26,20 %] p=0,3900	2,54 [0,42; 15,23] p=0,3093
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	8/64 (12,5 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	3,00 [0,61; 14,86] p=0,1631	2,75 [0,61; 12,34] p=0,1866	8,00 % [-2,20 %; 18,10 %] p=0,1255	2,52 [0,53; 11,88] p=0,2439
	1	6/60 (10,0 %)	NA [NA; NA]	4/130 (3,1 %)	NA [NA; NA]	3,50 [0,95; 12,90] p=0,0476	3,25 [0,95; 11,09] p=0,0599	6,90 % [-1,20 %; 15,10 %] p=0,0960	2,83 [0,79; 10,10] p=0,1089

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 156 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Obstipation in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	34/124 (27,4 %)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6 %)	NA [NA; NA]	7,84 [3,48; 17,65] p<0,0001	5,96 [2,86; 12,44] p<0,0001	22,80 % [14,40 %; 31,30 %] p<0,0001	6,65 [2,99; 14,78] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	34/124 (27,4 %)	NA [NA; NA]	21/174 (12,1 %)	NA [NA; NA]	2,80 [1,53; 5,12] p=0,0009	2,30 [1,40; 3,78] p=0,0010	15,00 % [6,00 %; 25,00 %] p=0,0010	2,22 [1,28; 3,86] p=0,0047
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	34/124 (27,4 %)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6 %)	NA [NA; NA]	17,94 [5,89; 54,60] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	11,03 [4,13; 29,46] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	17/78 (21,8 %)	NA [NA; NA]	3/67 (4,5 %)	NA [NA; NA]	5,95 [1,66; 21,31] p=0,0027	4,87 [1,49; 15,89] p=0,0087	17,30 % [6,90 %; 27,70 %] p=0,0011	5,97 [1,59; 22,41] p=0,0081
	65 - 75 Jahre	13/37 (35,1 %)	NA [1,97; NA]	4/83 (4,8 %)	NA [NA; NA]	10,70 [3,19; 35,88] p<0,0001	7,29 [2,55; 20,87] p=0,0002	30,30 % [14,30 %; 46,40 %] p=0,0002	8,08 [2,63; 24,81] p=0,0003

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	NA [1,28; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	18,40 [1,68; 201,86] p=0,0047	10,67 [1,37; 83,11] p=0,0238	40,30 % [6,80 %; 73,70 %] p=0,0182	10,35 [1,16; 92,66] p=0,0367
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	20/71 (28,2 %)	NA [NA; NA]	5/98 (5,1 %)	NA [NA; NA]	7,29 [2,58; 20,59] p<0,0001	5,52 [2,18; 14,01] p=0,0003	23,10 % [11,70 %; 34,40 %] p<0,0001	6,89 [2,36; 20,17] p=0,0004
	Weiblich	14/53 (26,4 %)	NA [NA; NA]	3/76 (3,9 %)	NA [NA; NA]	8,73 [2,37; 32,25] p=0,0002	6,69 [2,02; 22,14] p=0,0018	22,50 % [9,80 %; 35,10 %] p=0,0005	6,61 [1,90; 23,00] p=0,0030
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	17/74 (23,0 %)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7 %)	NA [NA; NA]	3,58 [1,13; 11,36] p=0,0240	2,99 [1,07; 8,36] p=0,0373	15,30 % [3,30 %; 27,30 %] p=0,0127	4,12 [1,21; 14,08] p=0,0237
	II	13/35 (37,1 %)	NA [1,97; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	25,41 [3,12; 207,05] p<0,0001	16,34 [2,25; 118,95] p=0,0058	34,90 % [18,30 %; 51,50 %] p<0,0001	15,79 [2,07; 120,73] p=0,0078

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	4/15 (26,7 %)	NA [1,45; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	20,00 [2,04; 196,50] p=0,0009	14,93 [1,80; 123,91] p=0,0123	24,90 % [2,20 %; 47,50 %] p=0,0313	16,21 [1,81; 145,16] p=0,0128
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	14/64 (21,9 %)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	2,80 [0,85; 9,17] p=0,0812	2,41 [0,85; 6,83] p=0,0989	12,80 % [-0,40 %; 26,00 %] p=0,0580	2,43 [0,80; 7,39] p=0,1177
	1	20/60 (33,3 %)	NA [2,63; NA]	4/130 (3,1 %)	NA [NA; NA]	15,75 [5,08; 48,80] p<0,0001	10,83 [3,87; 30,32] p<0,0001	30,30 % [18,00 %; 42,50 %] p<0,0001	13,15 [4,27; 40,49] p<0,0001

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 157 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Diarrhö in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	40/124 (32,3 %)	5,85 [5,85; NA]	31/174 (17,8 %)	NA [NA; NA]	2,20 [1,28; 3,77] p=0,0040	1,81 [1,20; 2,72] p=0,0044	14,40 % [4,40 %; 24,40 %] p=0,0047	1,94 [1,19; 3,16] p=0,0079
ATT ^d	Gesamt- population	40/124 (32,3 %)	5,85 [5,85; NA]	49/174 (28,2 %)	10,45 [10,45; 10,45]	1,21 [0,73; 1,99] p=0,4640	1,14 [0,81; 1,61] p=0,4623	4,00 % [-7,00 %; 15,00 %] p=0,4661	1,63 [1,02; 2,59] p=0,0397
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	40/124 (32,3 %)	5,85 [5,85; NA]	31/174 (17,8 %)	NA [NA; NA]	2,54 [1,21; 5,33] p=0,0140	2,84 [0,00; 9861,00] p=0,4699	14,00 % [0,00 %; 27,00 %] p=0,0517	1,97 [1,02; 3,81] p=0,0430
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	23/78 (29,5 %)	NA [5,85; NA]	13/67 (19,4 %)	NA [10,45; NA]	1,74 [0,80; 3,78] p=0,1626	1,52 [0,84; 2,76] p=0,1691	10,10 % [-3,80 %; 23,90 %] p=0,1538	1,63 [0,79; 3,40] p=0,1889

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	12/37 (32,4 %)	NA [2,50; NA]	15/83 (18,1 %)	NA [NA; NA]	2,18 [0,90; 5,28] p=0,0832	1,79 [0,93; 3,45] p=0,0791	14,40 % [-2,80 %; 31,60 %] p=0,1019	1,83 [0,85; 3,94] p=0,1195
	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	1,87 [0,46; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [7,69; NA]	8,75 [1,47; 52,23] p=0,0114	4,44 [1,33; 14,89] p=0,0156	43,10 % [8,00 %; 78,10 %] p=0,0161	8,12 [1,57; 41,95] p=0,0125
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	20/71 (28,2 %)	NA [NA; NA]	16/98 (16,3 %)	NA [NA; NA]	2,01 [0,95; 4,23] p=0,0643	1,73 [0,96; 3,09] p=0,0663	11,80 % [-0,90 %; 24,60 %] p=0,0691	1,82 [0,91; 3,63] p=0,0892
	Weiblich	20/53 (37,7 %)	5,85 [2,79; NA]	15/76 (19,7 %)	NA [10,45; NA]	2,46 [1,12; 5,44] p=0,0242	1,91 [1,08; 3,38] p=0,0259	18,00 % [2,20 %; 33,80 %] p=0,0258	2,10 [1,05; 4,19] p=0,0360
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	20/74 (27,0 %)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4 %)	NA [10,45; NA]	2,04 [0,82; 5,07] p=0,1232	1,76 [0,84; 3,68] p=0,1352	11,60 % [-2,40 %; 25,70 %] p=0,1054	2,37 [0,94; 5,94] p=0,0664

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	12/35 (34,3 %)	NA [2,53; NA]	9/44 (20,5 %)	NA [7,69; NA]	2,03 [0,74; 5,58] p=0,1696	1,68 [0,80; 3,52] p=0,1722	13,80 % [-5,90 %; 33,60 %] p=0,1695	1,66 [0,68; 4,07] p=0,2665
	III	8/15 (53,3 %)	4,60 [1,48; NA]	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	8,00 [2,21; 28,97] p=0,0006	4,27 [1,84; 9,88] p=0,0007	40,80 % [14,10 %; 67,50 %] p=0,0027	4,97 [1,78; 13,90] p=0,0022
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	17/64 (26,6 %)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [10,45; NA]	1,91 [0,72; 5,09] p=0,1928	1,67 [0,76; 3,69] p=0,2046	10,70 % [-4,60 %; 25,90 %] p=0,1721	2,07 [0,81; 5,30] p=0,1314
	1	23/60 (38,3 %)	5,85 [2,83; NA]	24/130 (18,5 %)	NA [NA; NA]	2,75 [1,39; 5,44] p=0,0032	2,08 [1,28; 3,37] p=0,0030	19,90 % [5,90 %; 33,90 %] p=0,0054	2,19 [1,22; 3,96] p=0,0089

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 158 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Übelkeit in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	58/124 (46,8 %)	3,45 [2,10; NA]	16/174 (9,2 %)	NA [NA; NA]	8,68 [4,65; 16,19] p<0,0001	5,09 [3,08; 8,41] p<0,0001	37,60 % [27,80 %; 47,40 %] p<0,0001	6,59 [3,71; 11,72] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	58/124 (46,8 %)	3,45 [2,10; NA]	8/174 (4,6 %)	NA [NA; NA]	17,45 [8,00; 38,05] p<0,0001	9,75 [4,90; 19,41] p<0,0001	42,00 % [33,00 %; 51,00 %] p<0,0001	12,18 [5,82; 25,48] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	58/124 (46,8 %)	3,45 [2,10; NA]	16/174 (9,2 %)	NA [NA; NA]	22,40 [8,76; 57,26] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	11,04 [5,34; 22,84] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	36/78 (46,2 %)	4,73 [2,17; NA]	8/67 (11,9 %)	NA [NA; NA]	6,32 [2,67; 14,97] p<0,0001	3,87 [1,93; 7,73] p=0,0001	34,20 % [20,70 %; 47,70 %] p<0,0001	4,61 [2,10; 10,13] p=0,0001
	65 - 75 Jahre	16/37 (43,2 %)	3,45 [1,61; NA]	4/83 (4,8 %)	NA [NA; NA]	15,05 [4,55; 49,79] p<0,0001	8,97 [3,22; 25,00] p<0,0001	38,40 % [21,80 %; 55,00 %] p<0,0001	15,22 [4,41; 52,47] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	6/9 (66,7 %)	1,84 [1,25; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [NA; NA]	10,00 [1,73; 57,72] p=0,0061	4,00 [1,46; 10,95] p=0,0070	50,00 % [15,80 %; 84,20 %] p=0,0042	4,82 [1,34; 17,27] p=0,0157
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	37/71 (52,1 %)	2,83 [1,64; NA]	7/98 (7,1 %)	NA [NA; NA]	14,15 [5,76; 34,75] p<0,0001	7,30 [3,45; 15,41] p<0,0001	45,00 % [32,30 %; 57,70 %] p<0,0001	12,59 [4,93; 32,14] p<0,0001
	Weiblich	21/53 (39,6 %)	NA [1,84; NA]	9/76 (11,8 %)	NA [NA; NA]	4,88 [2,01; 11,86] p=0,0003	3,35 [1,67; 6,72] p=0,0007	27,80 % [12,70 %; 42,80 %] p=0,0003	3,61 [1,65; 7,91] p=0,0013
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	32/74 (43,2 %)	NA [2,17; NA]	7/52 (13,5 %)	NA [NA; NA]	4,90 [1,95; 12,29] p=0,0004	3,21 [1,54; 6,71] p=0,0019	29,80 % [15,20 %; 44,40 %] p<0,0001	4,46 [1,86; 10,70] p=0,0008
	II	18/35 (51,4 %)	2,69 [1,45; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	10,59 [3,12; 35,97] p<0,0001	5,66 [2,11; 15,20] p=0,0006	42,30 % [23,70 %; 60,90 %] p<0,0001	6,40 [2,16; 18,95] p=0,0008

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	8/15 (53,3 %)	2,56 [1,41; NA]	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	11,66 [2,97; 45,80] p<0,0001	5,97 [2,29; 15,62] p=0,0003	44,40 % [18,10 %; 70,70 %] p=0,0009	8,23 [2,64; 25,64] p=0,0003
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	29/64 (45,3 %)	4,96 [2,04; NA]	4/44 (9,1 %)	NA [NA; NA]	8,29 [2,65; 25,90] p<0,0001	4,98 [1,89; 13,18] p=0,0012	36,20 % [21,40 %; 51,10 %] p<0,0001	6,06 [2,12; 17,28] p=0,0008
	1	29/60 (48,3 %)	2,50 [1,58; NA]	12/130 (9,2 %)	NA [NA; NA]	9,20 [4,21; 20,08] p<0,0001	5,24 [2,88; 9,53] p<0,0001	39,10 % [25,50 %; 52,70 %] p<0,0001	7,01 [3,49; 14,10] p<0,0001

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 159 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Erbrechen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	30/124 (24,2 %)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3 %)	NA [NA; NA]	4,73 [2,27; 9,87] p<0,0001	3,83 [2,00; 7,34] p<0,0001	17,90 % [9,50 %; 26,20 %] p<0,0001	4,11 [2,00; 8,43] p=0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	30/124 (24,2 %)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [0,07; NA]	12,94 [4,51; 37,09] p<0,0001	10,05 [3,71; 27,22] p<0,0001	22,00 % [14,00 %; 30,00 %] p<0,0001	9,87 [3,52; 27,67] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	30/124 (24,2 %)	NA [NA; NA]	11/174 (6,3 %)	NA [NA; NA]	12,87 [4,47; 37,03] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	11,82 [4,53; 30,86] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	17/78 (21,8 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	18,39 [2,38; 142,39] p=0,0002	14,60 [2,00; 106,85] p=0,0083	20,30 % [10,70 %; 29,90 %] p<0,0001	14,54 [1,93; 109,82] p=0,0095
	65 - 75 Jahre	9/37 (24,3 %)	NA [4,14; NA]	7/83 (8,4 %)	NA [14,62; NA]	3,49 [1,19; 10,26] p=0,0185	2,88 [1,16; 7,16] p=0,0223	15,90 % [0,80 %; 31,00 %] p=0,0387	3,30 [1,17; 9,28] p=0,0237

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	3,91 [1,35; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	5,60 [0,94; 33,43] p=0,0490	3,56 [0,98; 12,87] p=0,0532	31,90 % [-3,10 %; 67,00 %] p=0,0741	4,17 [0,93; 18,65] p=0,0621
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	16/71 (22,5 %)	NA [NA; NA]	6/98 (6,1 %)	NA [NA; NA]	4,46 [1,65; 12,08] p=0,0018	3,68 [1,52; 8,94] p=0,0040	16,40 % [5,60 %; 27,20 %] p=0,0029	4,14 [1,51; 11,37] p=0,0058
	Weiblich	14/53 (26,4 %)	NA [NA; NA]	5/76 (6,6 %)	NA [NA; NA]	5,10 [1,71; 15,21] p=0,0018	4,01 [1,54; 10,48] p=0,0045	19,80 % [6,70 %; 32,90 %] p=0,0030	4,05 [1,46; 11,25] p=0,0073
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	15/74 (20,3 %)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8 %)	NA [NA; NA]	4,15 [1,14; 15,18] p=0,0225	3,51 [1,07; 11,52] p=0,0381	14,50 % [3,40 %; 25,60 %] p=0,0107	3,49 [1,01; 12,05] p=0,0485
	II	10/35 (28,6 %)	NA [4,96; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	5,47 [1,37; 21,79] p=0,0101	4,19 [1,25; 14,07] p=0,0204	21,80 % [5,00 %; 38,50 %] p=0,0108	3,99 [1,09; 14,60] p=0,0362

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	5/15 (33,3 %)	NA [1,58; NA]	5/56 (8,9 %)	NA [14,62; NA]	5,10 [1,24; 20,95] p=0,0166	3,73 [1,24; 11,22] p=0,0190	24,40 % [-0,60 %; 49,40 %] p=0,0557	5,58 [1,49; 20,83] p=0,0106
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	12/64 (18,8 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	3,15 [0,83; 11,92] p=0,0795	2,75 [0,82; 9,18] p=0,1000	11,90 % [-0,20 %; 24,10 %] p=0,0537	2,75 [0,77; 9,86] p=0,1201
	1	18/60 (30,0 %)	NA [NA; NA]	8/130 (6,2 %)	NA [NA; NA]	6,54 [2,65; 16,13] p<0,0001	4,88 [2,25; 10,58] p<0,0001	23,80 % [11,50 %; 36,20 %] p=0,0001	5,61 [2,34; 13,45] p=0,0001

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 160 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Schmerzen an der Katheterstelle in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	10/124 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,10 % [3,30 %; 12,90 %] p=0,0010	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	5/78 (6,4 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,40 % [1,00 %; 11,80 %] p=0,0208	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	2/37 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40 % [-1,90 %; 12,70 %] p=0,1459	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,03; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339	NA [NA; NA] NA

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	4/71 (5,6 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60 % [0,30 %; 11,00 %] p=0,0395	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	6/53 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30 % [2,80 %; 19,90 %] p=0,0093	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	4/74 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40 % [0,30 %; 10,60 %] p=0,0397	NA [NA; NA] NA
	II	5/35 (14,3 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30 % [2,70 %; 25,90 %] p=0,0157	NA [NA; NA] NA
	III	1/15 (6,7 %)	NA [NA; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70 % [-6,00 %; 19,30 %] p=0,3006	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	5/64 (7,8 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80 % [1,20 %; 14,40 %] p=0,0199	NA [NA; NA] NA
	1	5/60 (8,3 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30 % [1,30 %; 15,30 %] p=0,0195	NA [NA; NA] NA
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 161 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Schüttelfrost in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	23/124 (18,5 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	19,58 [4,52; 84,81] p<0,0001	16,14 [3,88; 67,19] p=0,0001	17,40 % [10,40 %; 24,40 %] p<0,0001	16,42 [3,87; 69,67] p=0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	23/124 (18,5 %)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0 %)	NA [NA; NA]	2,50 [1,24; 5,06] p=0,0104	2,23 [1,20; 4,12] p=0,0108	10,00 % [2,00 %; 18,00 %] p=0,0121	2,13 [1,10; 4,11] p=0,0241
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	23/124 (18,5 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	34,11 [5,58; 208,41] p=0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	26,37 [4,76; 146,17] p=0,0002
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	12/78 (15,4 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40 % [7,40 %; 23,40 %] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4 %)	NA [NA; NA]	9,45 [1,86; 48,05] p=0,0016	7,85 [1,71; 36,01] p=0,0080	16,50 % [3,50 %; 29,60 %] p=0,0131	8,63 [1,79; 41,60] p=0,0072

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	3,81 [1,51; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	44,40 % [12,00 %; 76,90 %] p=0,0073	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	13/71 (18,3 %)	NA [NA; NA]	2/98 (2,0 %)	NA [NA; NA]	10,76 [2,34; 49,39] p=0,0003	8,97 [2,09; 38,52] p=0,0032	16,30 % [6,80 %; 25,70 %] p=0,0007	8,88 [2,00; 39,37] p=0,0040
	Weiblich	10/53 (18,9 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,90 % [8,30 %; 29,40 %] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	12/74 (16,2 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,20 % [7,80 %; 24,60 %] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
	II	8/35 (22,9 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	12,74 [1,51; 107,62] p=0,0045	10,06 [1,32; 76,64] p=0,0259	20,60 % [6,00 %; 35,20 %] p=0,0057	9,85 [1,23; 78,77] p=0,0311

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	3/15 (20,0 %)	NA [1,68; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	13,75 [1,31; 143,85] p=0,0070	11,20 [1,25; 100,10] p=0,0306	18,20 % [-2,30 %; 38,80 %] p=0,0822	13,26 [1,38; 127,78] p=0,0253
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	10/64 (15,6 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,60 % [6,70 %; 24,50 %] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
	1	13/60 (21,7 %)	NA [NA; NA]	2/130 (1,5 %)	NA [NA; NA]	17,70 [3,85; 81,41] p<0,0001	14,08 [3,28; 60,46] p=0,0004	20,10 % [9,50 %; 30,80 %] p=0,0002	13,99 [3,16; 62,03] p=0,0005

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 162 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Ermüdung in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	50/124 (40,3 %)	NA [2,37; NA]	19/174 (10,9 %)	NA [NA; NA]	5,51 [3,04; 10,01] p<0,0001	3,69 [2,30; 5,94] p<0,0001	29,40 % [19,60 %; 39,20 %] p<0,0001	4,41 [2,56; 7,59] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	50/124 (40,3 %)	NA [2,37; NA]	11/174 (6,3 %)	NA [NA; NA]	9,92 [4,90; 20,11] p<0,0001	6,33 [3,44; 11,62] p<0,0001	34,00 % [25,00 %; 43,00 %] p<0,0001	7,11 [3,69; 13,69] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	50/124 (40,3 %)	NA [2,37; NA]	19/174 (10,9 %)	NA [NA; NA]	8,13 [3,55; 18,64] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	27,00 % [11,00 %; 43,00 %] p=0,0010	5,63 [2,73; 11,59] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	31/78 (39,7 %)	NA [2,20; NA]	9/67 (13,4 %)	NA [14,69; NA]	4,25 [1,84; 9,81] p=0,0004	2,96 [1,52; 5,76] p=0,0014	26,30 % [12,70 %; 39,90 %] p=0,0001	3,80 [1,73; 8,36] p=0,0009

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	14/37 (37,8 %)	NA [2,17; NA]	5/83 (6,0 %)	NA [NA; NA]	9,50 [3,09; 29,16] p<0,0001	6,28 [2,44; 16,16] p=0,0001	31,80 % [15,40 %; 48,30 %] p=0,0001	6,90 [2,48; 19,17] p=0,0002
	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	1,63 [1,18; NA]	5/24 (20,8 %)	NA [NA; NA]	4,75 [0,92; 24,56] p=0,0570	2,67 [1,01; 7,07] p=0,0485	34,70 % [-1,60 %; 71,00 %] p=0,0608	2,93 [0,84; 10,21] p=0,0915
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	30/71 (42,3 %)	NA [2,20; NA]	14/98 (14,3 %)	NA [NA; NA]	4,39 [2,10; 9,17] p<0,0001	2,96 [1,70; 5,16] p=0,0001	28,00 % [14,60 %; 41,40 %] p<0,0001	3,32 [1,75; 6,32] p=0,0003
	Weiblich	20/53 (37,7 %)	NA [1,81; NA]	5/76 (6,6 %)	NA [NA; NA]	8,61 [2,97; 24,93] p<0,0001	5,74 [2,30; 14,32] p=0,0002	31,20 % [17,00 %; 45,30 %] p<0,0001	8,10 [2,76; 23,73] p=0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	29/74 (39,2 %)	NA [2,53; NA]	8/52 (15,4 %)	NA [14,69; NA]	3,54 [1,46; 8,60] p=0,0040	2,55 [1,27; 5,12] p=0,0086	23,80 % [9,00 %; 38,60 %] p=0,0017	3,44 [1,49; 7,93] p=0,0038

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	II	14/35 (40,0 %)	NA [1,71; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	5,20 [1,65; 16,43] p=0,0033	3,52 [1,40; 8,83] p=0,0073	28,60 % [9,90 %; 47,40 %] p=0,0028	3,51 [1,26; 9,74] p=0,0161
	III	7/15 (46,7 %)	1,87 [1,15; NA]	4/56 (7,1 %)	NA [NA; NA]	11,38 [2,71; 47,84] p=0,0002	6,53 [2,20; 19,40] p=0,0007	39,50 % [13,40 %; 65,70 %] p=0,0030	9,55 [2,75; 33,14] p=0,0004
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	23/64 (35,9 %)	NA [3,22; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [14,69; NA]	4,38 [1,51; 12,65] p=0,0044	3,16 [1,30; 7,68] p=0,0110	24,60 % [9,50 %; 39,60 %] p=0,0014	4,43 [1,53; 12,81] p=0,0060
	1	27/60 (45,0 %)	2,92 [1,87; NA]	14/130 (10,8 %)	NA [NA; NA]	6,78 [3,19; 14,39] p<0,0001	4,18 [2,37; 7,38] p<0,0001	34,20 % [20,60 %; 47,90 %] p<0,0001	4,95 [2,56; 9,54] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	9/124 (7,3 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	13,54 [1,69; 108,31] p=0,0016	12,63 [1,62; 98,41] p=0,0155	6,70 % [2,00 %; 11,40 %] p=0,0053	11,73 [1,49; 92,75] p=0,0196

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Multivariable Regression ^c	Gesamt- population	9/124 (7,3 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	26,80 [1,69; 426,04] p=0,0198	NA [NA; NA] NA	6,00 % [-16,00 %; 28,00 %] p=0,6095	21,79 [1,46; 325,50] p=0,0255
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	7/78 (9,0 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	6,51 [0,78; 54,31] p=0,0499	6,01 [0,76; 47,64] p=0,0894	7,50 % [0,50 %; 14,50 %] p=0,0355	5,30 [0,65; 43,23] p=0,1192
	65 - 75 Jahre	1/37 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70 % [-2,50 %; 7,90 %] p=0,3107	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [1,41; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10 % [-9,40 %; 31,60 %] p=0,2888	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	7/71 (9,9 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	10,61 [1,27; 88,29] p=0,0078	9,66 [1,22; 76,79] p=0,0320	8,80 % [1,60 %; 16,10 %] p=0,0163	8,86 [1,09; 72,20] p=0,0415
	Weiblich	2/53 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80 % [-1,40 %; 8,90 %] p=0,1494	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	4/74 (5,4 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	2,91 [0,32; 26,86] p=0,3262	2,81 [0,32; 24,43] p=0,3489	3,50 % [-2,90 %; 9,80 %] p=0,2834	2,61 [0,29; 23,46] p=0,3917
	II	4/35 (11,4 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,40 % [0,90 %; 22,00 %] p=0,0336	NA [NA; NA] NA
	III	1/15 (6,7 %)	NA [NA; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70 % [-6,00 %; 19,30 %] p=0,3006	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	3/64 (4,7 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,70 % [-0,50 %; 9,90 %] p=0,0760	NA [NA; NA] NA
	1	6/60 (10,0 %)	NA [NA; NA]	1/130 (0,8 %)	NA [NA; NA]	14,33 [1,69; 121,91] p=0,0017	13,00 [1,60; 105,61] p=0,0164	9,20 % [1,50 %; 17,00 %] p=0,0194	12,36 [1,49; 102,70] p=0,0199

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 163 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Ödem peripher in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	29/124 (23,4 %)	NA [NA; NA]	16/174 (9,2 %)	NA [NA; NA]	3,01 [1,56; 5,84] p=0,0008	2,54 [1,45; 4,48] p=0,0012	14,20 % [5,60 %; 22,80 %] p=0,0012	3,34 [1,70; 6,58] p=0,0005
ATT ^d	Gesamt- population	29/124 (23,4 %)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6 %)	NA [NA; NA]	6,25 [2,76; 14,18] p<0,0001	5,02 [2,39; 10,57] p<0,0001	19,00 % [11,00 %; 27,00 %] p<0,0001	7,05 [2,89; 17,23] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	29/124 (23,4 %)	NA [NA; NA]	16/174 (9,2 %)	NA [NA; NA]	6,54 [2,46; 17,37] p=0,0002	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	8,03 [3,08; 20,96] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	16/78 (20,5 %)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0 %)	NA [NA; NA]	8,39 [1,85; 37,99] p=0,0015	6,87 [1,64; 28,81] p=0,0084	17,50 % [7,70 %; 27,40 %] p=0,0005	12,75 [1,69; 96,12] p=0,0135
	65 - 75 Jahre	9/37 (24,3 %)	NA [4,70; NA]	10/83 (12,0 %)	NA [NA; NA]	2,35 [0,86; 6,38] p=0,0902	2,02 [0,90; 4,55] p=0,0903	12,30 % [-3,20 %; 27,80 %] p=0,1205	2,95 [1,10; 7,93] p=0,0323

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	4,60 [1,22; NA]	4/24 (16,7 %)	NA [6,08; NA]	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1025	2,67 [0,84; 8,46] p=0,0960	27,80 % [-7,90 %; 63,50 %] p=0,1275	3,56 [0,79; 15,96] p=0,0971
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	12/71 (16,9 %)	NA [NA; NA]	10/98 (10,2 %)	NA [NA; NA]	1,79 [0,73; 4,41] p=0,2029	1,66 [0,76; 3,62] p=0,2058	6,70 % [-3,90 %; 17,30 %] p=0,2147	2,04 [0,82; 5,08] p=0,1269
	Weiblich	17/53 (32,1 %)	NA [4,70; NA]	6/76 (7,9 %)	NA [NA; NA]	5,51 [2,00; 15,18] p=0,0004	4,06 [1,72; 9,62] p=0,0014	24,20 % [10,20 %; 38,10 %] p=0,0007	5,80 [2,04; 16,52] p=0,0010
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	12/74 (16,2 %)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,82 [0,60; 5,52] p=0,2876	1,69 [0,63; 4,50] p=0,2964	6,60 % [-5,00 %; 18,20 %] p=0,2650	3,62 [0,93; 14,03] p=0,0627
	II	12/35 (34,3 %)	NA [3,19; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	10,96 [2,25; 53,24] p=0,0006	7,54 [1,81; 31,51] p=0,0056	29,70 % [12,90 %; 46,60 %] p=0,0006	6,67 [1,49; 29,83] p=0,0131

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	5/15 (33,3 %)	NA [1,31; NA]	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	5,10 [1,24; 20,95] p=0,0166	3,73 [1,24; 11,22] p=0,0190	24,40 % [-0,60 %; 49,40 %] p=0,0557	5,36 [1,43; 20,08] p=0,0126
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	15/64 (23,4 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	4,18 [1,13; 15,46] p=0,0234	3,44 [1,06; 11,17] p=0,0400	16,60 % [3,80 %; 29,40 %] p=0,0108	6,84 [1,43; 32,83] p=0,0163
	1	14/60 (23,3 %)	NA [NA; NA]	13/130 (10,0 %)	NA [NA; NA]	2,74 [1,20; 6,27] p=0,0147	2,33 [1,17; 4,65] p=0,0161	13,30 % [1,50 %; 25,20 %] p=0,0278	2,83 [1,26; 6,34] p=0,0117

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 164 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Fieber in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	31/124 (25,0 %)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9 %)	NA [NA; NA]	1,90 [1,06; 3,40] p=0,0298	1,67 [1,05; 2,67] p=0,0310	10,10 % [0,80 %; 19,30 %] p=0,0337	1,71 [1,00; 2,91] p=0,0494
Multivariable Regression ^d	Gesamt- population	31/124 (25,0 %)	NA [NA; NA]	26/174 (14,9 %)	NA [NA; NA]	2,55 [1,13; 5,75] p=0,0242	2,45 [0,31; 19,28] p=0,2987	NA % [NA %; NA %] NA	2,01 [0,97; 4,18] p=0,0619
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	18/78 (23,1 %)	NA [NA; NA]	9/67 (13,4 %)	NA [NA; NA]	1,93 [0,80; 4,65] p=0,1383	1,72 [0,83; 3,57] p=0,1465	9,60 % [-2,80 %; 22,10 %] p=0,1278	2,07 [0,86; 4,95] p=0,1037
	65 - 75 Jahre	10/37 (27,0 %)	NA [4,43; NA]	14/83 (16,9 %)	NA [NA; NA]	1,82 [0,72; 4,61] p=0,2007	1,60 [0,79; 3,27] p=0,1950	10,20 % [-6,30 %; 26,60 %] p=0,2253	1,49 [0,66; 3,37] p=0,3336
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,03; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	3,50 [0,56; 22,03] p=0,1736	2,67 [0,65; 10,87] p=0,1712	20,80 % [-12,70 %; 54,40 %] p=0,2232	2,88 [0,58; 14,28] p=0,1957

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	17/71 (23,9 %)	NA [NA; NA]	14/98 (14,3 %)	NA [NA; NA]	1,89 [0,86; 4,14] p=0,1104	1,68 [0,89; 3,17] p=0,1126	9,70 % [-2,40 %; 21,80 %] p=0,1179	1,52 [0,75; 3,09] p=0,2484
	Weiblich	14/53 (26,4 %)	NA [NA; NA]	12/76 (15,8 %)	NA [NA; NA]	1,92 [0,80; 4,56] p=0,1404	1,67 [0,84; 3,32] p=0,1419	10,60 % [-3,80 %; 25,10 %] p=0,1488	1,98 [0,88; 4,46] p=0,0994
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	17/74 (23,0 %)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6 %)	NA [NA; NA]	2,80 [0,96; 8,17] p=0,0528	2,39 [0,94; 6,07] p=0,0670	13,40 % [0,90 %; 25,90 %] p=0,0361	3,97 [1,16; 13,55] p=0,0278
	II	8/35 (22,9 %)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7 %)	NA [4,83; NA]	1,01 [0,35; 2,90] p=0,9892	1,01 [0,44; 2,28] p=0,9891	0,10 % [-18,50 %; 18,80 %] p=0,9891	0,85 [0,33; 2,15] p=0,7273
	III	6/15 (40,0 %)	1,94 [1,05; NA]	9/56 (16,1 %)	NA [NA; NA]	3,48 [0,99; 12,21] p=0,0453	2,49 [1,05; 5,89] p=0,0381	23,90 % [-2,70 %; 50,50 %] p=0,0778	2,92 [1,03; 8,25] p=0,0428

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	11/64 (17,2 %)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9 %)	NA [NA; NA]	1,10 [0,39; 3,09] p=0,8616	1,08 [0,45; 2,57] p=0,8612	1,30 % [-12,90 %; 15,50 %] p=0,8601	1,23 [0,45; 3,33] p=0,6849
	1	20/60 (33,3 %)	NA [4,60; NA]	19/130 (14,6 %)	NA [NA; NA]	2,92 [1,42; 6,03] p=0,0031	2,28 [1,32; 3,95] p=0,0032	18,70 % [5,30 %; 32,10 %] p=0,0061	2,33 [1,23; 4,40] p=0,0095
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 165 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Zytokin-Freisetzungssyndrom in der SOC Erkrankungen des Immunsystems^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	100/124 (80,6 %)	1,77 [1,68; 1,81]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,60 % [73,70 %; 87,60 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	64/78 (82,1 %)	1,77 [1,68; 1,84]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	82,10 % [73,50 %; 90,60 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	28/37 (75,7 %)	1,74 [1,64; 1,91]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	75,70 % [61,90 %; 89,50 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	1,77 [1,45; 1,91]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	88,90 % [68,40 %; 100,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	57/71 (80,3 %)	1,81 [1,68; 1,91]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,30 % [71,00 %; 89,50 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	43/53 (81,1 %)	1,74 [1,64; 1,81]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	81,10 % [70,60 %; 91,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	61/74 (82,4 %)	1,74 [1,64; 1,81]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	82,40 % [73,80 %; 91,10 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	II	30/35 (85,7 %)	1,71 [1,64; 1,87]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	85,70 % [74,10 %; 97,30 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	III	9/15 (60,0 %)	2,33 [1,51; 4,70]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00 % [35,20 %; 84,80 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	54/64 (84,4 %)	1,71 [1,64; 1,81]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	84,40 % [75,50 %; 93,30 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	1	46/60 (76,7 %)	1,81 [1,71; 1,84]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	76,70 % [66,00 %; 87,40 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt-population	21/124 (16,9 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,90 % [10,30 %; 23,50 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
ATT ^d	Gesamt-population	21/124 (16,9 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,00 % [2,00 %; 35,00 %] p=0,0272	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	15/78 (19,2 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,20 % [10,50 %; 28,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	3/37 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,10 % [-0,70 %; 16,90 %] p=0,0708	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [1,45; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	14/71 (19,7 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,70 % [10,50 %; 29,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	7/53 (13,2 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,20 % [4,10 %; 22,30 %] p=0,0045	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	12/74 (16,2 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,20 % [7,80 %; 24,60 %] p=0,0002	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	7/35 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [6,70 %; 33,30 %] p=0,0031	NA [NA; NA] NA
	III	2/15 (13,3 %)	NA [2,40; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [-3,90 %; 30,50 %] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status								
Naive Analyse ^c	0	14/64 (21,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,90 % [11,70 %; 32,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	1	7/60 (11,7 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,70 % [3,50 %; 19,80 %] p=0,0049	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 166 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Hypogammaglobulinämie in der SOC Erkrankungen des Immunsystems
^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt-population	10/124 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,10 % [3,30 %; 12,90 %] p=0,0010	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	7/78 (9,0 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,00 % [2,60 %; 15,30 %] p=0,0056	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	2/37 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40 % [-1,90 %; 12,70 %] p=0,1459	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [0,66; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10 % [-9,40 %; 31,60 %] p=0,2888	NA [NA; NA] NA

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	4/71 (5,6 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60 % [0,30 %; 11,00 %] p=0,0395	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	6/53 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30 % [2,80 %; 19,90 %] p=0,0093	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	6/74 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,10 % [1,90 %; 14,30 %] p=0,0106	NA [NA; NA] NA
	II	3/35 (8,6 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,60 % [-0,70 %; 17,80 %] p=0,0701	NA [NA; NA] NA
	III	1/15 (6,7 %)	NA [1,91; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70 % [-6,00 %; 19,30 %] p=0,3006	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	7/64 (10,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,90 % [3,30 %; 18,60 %] p=0,0051	NA [NA; NA] NA
	1	3/60 (5,0 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,00 % [-0,50 %; 10,50 %] p=0,0756	NA [NA; NA] NA
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 167 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Pneumonie in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	14/124 (11,3 %)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0 %)	NA [NA; NA]	3,04 [1,19; 7,76] p=0,0159	2,81 [1,17; 6,75] p=0,0212	7,30 % [1,00 %; 13,60 %] p=0,0235	2,72 [1,04; 7,11] p=0,0407
ATT ^d	Gesamt- population	14/124 (11,3 %)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [0,07; NA]	6,08 [1,86; 19,94] p=0,0029	5,51 [1,76; 17,22] p=0,0033	9,00 % [3,00 %; 15,00 %] p=0,0024	4,85 [1,45; 16,25] p=0,0104
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	8/78 (10,3 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [19,65; NA]	7,54 [0,92; 61,96] p=0,0298	6,87 [0,88; 53,54] p=0,0658	8,80 % [1,40 %; 16,10 %] p=0,0191	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6 %)	NA [NA; NA]	4,17 [0,94; 18,47] p=0,0456	3,74 [0,94; 14,83] p=0,0607	9,90 % [-1,80 %; 21,60 %] p=0,0980	3,14 [0,75; 13,21] p=0,1184

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [0,03; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,08; 9,70] p=0,9146	0,89 [0,11; 7,48] p=0,9137	-1,40 % [-25,80 %; 23,00 %] p=0,9113	0,84 [0,09; 8,19] p=0,8842
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	7/71 (9,9 %)	NA [NA; NA]	4/98 (4,1 %)	NA [NA; NA]	2,57 [0,72; 9,14] p=0,1340	2,42 [0,73; 7,94] p=0,1463	5,80 % [-2,20 %; 13,70 %] p=0,1551	1,86 [0,54; 6,40] p=0,3239
	Weiblich	7/53 (13,2 %)	NA [NA; NA]	3/76 (3,9 %)	19,65 [19,65; NA]	3,70 [0,91; 15,04] p=0,0539	3,35 [0,91; 12,35] p=0,0700	9,30 % [-0,90 %; 19,40 %] p=0,0727	4,51 [0,93; 21,77] p=0,0607
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	10/74 (13,5 %)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6 %)	NA [19,65; NA]	1,47 [0,47; 4,58] p=0,5076	1,41 [0,51; 3,87] p=0,5103	3,90 % [-7,30 %; 15,10 %] p=0,4942	1,60 [0,50; 5,13] p=0,4245
	II	2/35 (5,7 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	2,61 [0,23; 29,99] p=0,4296	2,51 [0,24; 26,60] p=0,4437	3,40 % [-5,40 %; 12,30 %] p=0,4465	1,69 [0,15; 18,91] p=0,6694

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	III	2/15 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [-3,90 %; 30,50 %] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	10/64 (15,6 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	7,96 [0,98; 64,66] p=0,0248	6,88 [0,91; 51,80] p=0,0613	13,40 % [3,40 %; 23,30 %] p=0,0084	6,44 [0,82; 50,35] p=0,0760
	1	4/60 (6,7 %)	NA [NA; NA]	6/130 (4,6 %)	NA [19,65; NA]	1,48 [0,40; 5,44] p=0,5572	1,44 [0,42; 4,93] p=0,5571	2,10 % [-5,20 %; 9,30 %] p=0,5802	1,25 [0,33; 4,71] p=0,7383
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
ATT ^d	Gesamt- population	9/124 (7,3 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [0,07; NA]	9,77 [1,61; 59,44] p=0,0134	9,13 [1,55; 53,91] p=0,0146	7,00 % [2,00 %; 11,00 %] p=0,0077	5,12 [0,82; 31,91] p=0,0804
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	9/124 (7,3 %)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	4,94 [1,10; 22,18] p=0,0371	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-15,00 %; 24,00 %] p=0,6536	2,72 [0,63; 11,67] p=0,1782
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	12/124 (9,7 %)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	3,00 [1,09; 8,23] p=0,0263	2,81 [1,08; 7,28] p=0,0337	6,20 % [0,40 %; 12,10 %] p=0,0375	2,69 [0,94; 7,65] p=0,0645
ATT ^d	Gesamt- population	12/124 (9,7 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [0,07; NA]	13,38 [2,26; 79,01] p=0,0042	12,18 [2,13; 69,73] p=0,0050	9,00 % [4,00 %; 14,00 %] p=0,0012	11,59 [1,64; 82,24] p=0,0142
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	12/124 (9,7 %)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	4,52 [1,06; 19,28] p=0,0417	NA [NA; NA] NA	5,00 % [-15,00 %; 26,00 %] p=0,5999	3,46 [0,83; 14,34] p=0,0878
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	7/78 (9,0 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [19,65; NA]	6,51 [0,78; 54,31] p=0,0499	6,01 [0,76; 47,64] p=0,0894	7,50 % [0,50 %; 14,50 %] p=0,0355	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6 %)	NA [NA; NA]	4,17 [0,94; 18,47] p=0,0456	3,74 [0,94; 14,83] p=0,0607	9,90 % [-1,80 %; 21,60 %] p=0,0980	3,14 [0,75; 13,21] p=0,1184

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p=0,1396	NA [NA; NA] p=0,9968
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	6/71 (8,5 %)	NA [NA; NA]	4/98 (4,1 %)	NA [NA; NA]	2,17 [0,59; 7,99] p=0,2362	2,07 [0,61; 7,07] p=0,2453	4,40 % [-3,20 %; 11,90 %] p=0,2575	1,55 [0,43; 5,54] p=0,4989
	Weiblich	6/53 (11,3 %)	NA [NA; NA]	2/76 (2,6 %)	19,65 [19,65; NA]	4,72 [0,92; 24,39] p=0,0449	4,30 [0,90; 20,50] p=0,0670	8,70 % [-0,60 %; 17,90 %] p=0,0658	7,38 [0,89; 61,45] p=0,0646
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	8/74 (10,8 %)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7 %)	NA [19,65; NA]	1,46 [0,41; 5,11] p=0,5587	1,41 [0,45; 4,42] p=0,5607	3,10 % [-7,00 %; 13,20 %] p=0,5460	1,63 [0,43; 6,17] p=0,4702
	II	2/35 (5,7 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	2,61 [0,23; 29,99] p=0,4296	2,51 [0,24; 26,60] p=0,4437	3,40 % [-5,40 %; 12,30 %] p=0,4465	1,69 [0,15; 18,91] p=0,6694

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	III	2/15 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [-3,90 %; 30,50 %] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	8/64 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50 % [4,40 %; 20,60 %] p=0,0025	NA [NA; NA] NA
	1	4/60 (6,7 %)	NA [NA; NA]	6/130 (4,6 %)	NA [19,65; NA]	1,48 [0,40; 5,44] p=0,5572	1,44 [0,42; 4,93] p=0,5571	2,10 % [-5,20 %; 9,30 %] p=0,5802	1,25 [0,33; 4,71] p=0,7383

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

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

Tabelle 168 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Rhinovirusinfektion in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt-population	11/124 (8,9 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,90 % [3,90 %; 13,90 %] p=0,0005	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	6/78 (7,7 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70 % [1,80 %; 13,60 %] p=0,0108	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	4/37 (10,8 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,80 % [0,80 %; 20,80 %] p=0,0342	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [3,94; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10 % [-9,40 %; 31,60 %] p=0,2888	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	Männlich	8/71 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30 % [3,90 %; 18,60 %] p=0,0027	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	3/53 (5,7 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70 % [-0,60 %; 11,90 %] p=0,0745	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	5/74 (6,8 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,80 % [1,00 %; 12,50 %] p=0,0206	NA [NA; NA] NA
	II	4/35 (11,4 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,40 % [0,90 %; 22,00 %] p=0,0336	NA [NA; NA] NA
	III	2/15 (13,3 %)	NA [1,25; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [-3,90 %; 30,50 %] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	0	6/64 (9,4 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,40 % [2,20 %; 16,50 %] p=0,0101	NA [NA; NA] NA
	1	5/60 (8,3 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30 % [1,30 %; 15,30 %] p=0,0195	NA [NA; NA] NA

a: MedDRA-Version 23.0
b: ITT-Population
c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Tabelle 169 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Infektion der oberen Atemwege in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	16/124 (12,9 %)	NA [5,72; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [NA; NA]	6,30 [2,05; 19,33] p=0,0003	5,61 [1,92; 16,38] p=0,0016	10,60 % [4,30 %; 16,90 %] p=0,0010	7,51 [2,24; 25,21] p=0,0011
ATT ^d	Gesamt- population	16/124 (12,9 %)	NA [5,72; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	12,78 [2,88; 56,80] p=0,0008	11,26 [2,63; 48,19] p=0,0011	12,00 % [6,00 %; 18,00 %] p=0,0002	14,40 [3,02; 68,76] p=0,0008
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	16/124 (12,9 %)	NA [5,72; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [NA; NA]	9,69 [1,70; 55,23] p=0,0105	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	11,45 [2,14; 61,32] p=0,0044
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	9/78 (11,5 %)	NA [NA; NA]	4/67 (6,0 %)	NA [NA; NA]	2,05 [0,60; 7,00] p=0,2436	1,93 [0,62; 5,99] p=0,2538	5,60 % [-3,50 %; 14,60 %] p=0,2294	2,30 [0,65; 8,11] p=0,1957
	65 - 75 Jahre	5/37 (13,5 %)	5,72 [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,50 % [2,50 %; 24,50 %] p=0,0162	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [0,39; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	8/71 (11,3 %)	NA [NA; NA]	2/98 (2,0 %)	NA [NA; NA]	6,09 [1,25; 29,64] p=0,0124	5,52 [1,21; 25,22] p=0,0275	9,20 % [1,40 %; 17,10 %] p=0,0216	8,83 [1,10; 70,92] p=0,0404
	Weiblich	8/53 (15,1 %)	NA [5,72; NA]	2/76 (2,6 %)	NA [NA; NA]	6,58 [1,34; 32,36] p=0,0095	5,74 [1,27; 25,95] p=0,0233	12,50 % [2,20 %; 22,80 %] p=0,0176	7,53 [1,52; 37,29] p=0,0134
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	15/74 (20,3 %)	NA [5,72; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	12,97 [1,66; 101,59] p=0,0024	10,54 [1,44; 77,34] p=0,0205	18,30 % [8,50 %; 28,20 %] p=0,0003	14,52 [1,82; 115,95] p=0,0116
	II	1/35 (2,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90 % [-2,70 %; 8,40 %] p=0,3103	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	III	0/15 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/56 (5,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,40 % [-11,30 %; 0,50 %] p=0,0750	NA [NA; NA] p=0,9971
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	8/64 (12,5 %)	NA [5,72; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	3,00 [0,61; 14,86] p=0,1631	2,75 [0,61; 12,34] p=0,1866	8,00 % [-2,20 %; 18,10 %] p=0,1255	6,44 [0,76; 54,66] p=0,0878
	1	8/60 (13,3 %)	NA [NA; NA]	2/130 (1,5 %)	NA [NA; NA]	9,85 [2,02; 47,93] p=0,0007	8,67 [1,90; 39,59] p=0,0053	11,80 % [2,90 %; 20,70 %] p=0,0091	8,56 [1,80; 40,72] p=0,0069

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

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

Tabelle 170 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Alaninaminotransferase erhöht in der SOC Untersuchungen ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	28/124 (22,6 %)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [NA; NA]	12,40 [4,22; 36,40] p<0,0001	9,82 [3,54; 27,30] p<0,0001	20,30 % [12,60 %; 28,00 %] p<0,0001	10,77 [3,72; 31,20] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	28/124 (22,6 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	54,69 [6,78; 441,41] p=0,0002	42,57 [5,42; 334,15] p=0,0004	22,00 % [15,00 %; 29,00 %] p<0,0001	43,47 [5,46; 346,34] p=0,0004
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	28/124 (22,6 %)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [NA; NA]	18,69 [4,83; 72,36] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	16,89 [4,74; 60,20] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	22/78 (28,2 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,20 % [18,20 %; 38,20 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	4/37 (10,8 %)	NA [NA; NA]	4/83 (4,8 %)	NA [NA; NA]	2,39 [0,56; 10,15] p=0,2263	2,24 [0,59; 8,49] p=0,2340	6,00 % [-5,00 %; 17,00 %] p=0,2864	2,70 [0,63; 11,62] p=0,1816

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,41; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	14/71 (19,7 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	23,82 [3,05; 185,99] p<0,0001	19,32 [2,60; 143,59] p=0,0038	18,70 % [9,20 %; 28,20 %] p=0,0001	19,03 [2,50; 144,75] p=0,0044
	Weiblich	14/53 (26,4 %)	NA [NA; NA]	3/76 (3,9 %)	NA [NA; NA]	8,73 [2,37; 32,25] p=0,0002	6,69 [2,02; 22,14] p=0,0018	22,50 % [9,80 %; 35,10 %] p=0,0005	7,95 [2,20; 28,76] p=0,0016
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	16/74 (21,6 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,60 % [12,20 %; 31,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	II	8/35 (22,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,90 % [8,90 %; 36,80 %] p=0,0013	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	4/15 (26,7 %)	NA [2,56; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	9,82 [1,60; 60,41] p=0,0046	7,47 [1,51; 36,94] p=0,0137	23,10 % [0,20 %; 46,00 %] p=0,0481	7,74 [1,42; 42,29] p=0,0182
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	18/64 (28,1 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	16,83 [2,15; 131,51] p=0,0006	12,38 [1,71; 89,34] p=0,0126	25,90 % [14,00 %; 37,70 %] p<0,0001	13,46 [1,80; 100,84] p=0,0114
	1	10/60 (16,7 %)	NA [NA; NA]	3/130 (2,3 %)	NA [NA; NA]	8,47 [2,24; 32,05] p=0,0003	7,22 [2,06; 25,29] p=0,0020	14,40 % [4,60 %; 24,10 %] p=0,0040	8,42 [2,20; 32,21] p=0,0019

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 171 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Aspartataminotransferase erhöht in der SOC Untersuchungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	35/124 (28,2 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	22,42 [6,71; 74,92] p<0,0001	16,37 [5,15; 52,03] p<0,0001	26,50 % [18,30 %; 34,70 %] p<0,0001	19,25 [5,83; 63,58] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	35/124 (28,2 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	248,98 [5,77; 10746,00] p=0,0041	178,99 [4,21; 7604,60] p=0,0067	28,00 % [20,00 %; 36,00 %] p<0,0001	195,71 [4,58; 8372,20] p=0,0059
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	35/124 (28,2 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	28,76 [6,65; 124,45] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	26,86 [6,85; 105,35] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	25/78 (32,1 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	32,10 % [21,70 %; 42,40 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6 %)	NA [NA; NA]	6,22 [1,51; 25,64] p=0,0053	5,23 [1,43; 19,13] p=0,0123	15,30 % [2,10 %; 28,50 %] p=0,0235	7,08 [1,66; 30,31] p=0,0083

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [1,38; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	18/71 (25,4 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,40 % [15,20 %; 35,50 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	17/53 (32,1 %)	NA [2,96; NA]	3/76 (3,9 %)	NA [NA; NA]	11,49 [3,16; 41,77] p<0,0001	8,13 [2,51; 26,34] p=0,0005	28,10 % [14,80 %; 41,40 %] p<0,0001	10,02 [2,85; 35,26] p=0,0003
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	21/74 (28,4 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,40 % [18,10 %; 38,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	II	11/35 (31,4 %)	NA [3,29; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,40 % [16,00 %; 46,80 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	III	3/15 (20,0 %)	NA [2,96; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	6,75 [1,01; 44,92] p=0,0283	5,60 [1,03; 30,53] p=0,0465	16,40 % [-4,40 %; 37,20 %] p=0,1219	5,93 [0,99; 35,48] p=0,0513
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	21/64 (32,8 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	32,80 % [21,30 %; 44,30 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	1	14/60 (23,3 %)	NA [NA; NA]	3/130 (2,3 %)	NA [NA; NA]	12,88 [3,54; 46,89] p<0,0001	10,11 [3,02; 33,87] p=0,0002	21,00 % [10,00 %; 32,00 %] p=0,0002	12,73 [3,45; 46,97] p=0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	10/124 (8,1 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	15,18 [1,92; 120,16] p=0,0007	14,03 [1,82; 108,21] p=0,0113	7,50 % [2,60 %; 12,40 %] p=0,0029	19,09 [2,19; 166,59] p=0,0076
ATT ^d	Gesamt- population	10/124 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	116,48 [0,50; 27297,00] p=0,0875	107,16 [0,46; 24864,00] p=0,0926	8,00 % [3,00 %; 13,00 %] p=0,0011	104,38 [0,44; 24646,00] p=0,0955

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Multivariable Regression ^c	Gesamt- population	10/124 (8,1 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	16,09 [1,08; 239,91] p=0,0439	NA [NA; NA] NA	4,00 % [-19,00 %; 27,00 %] p=0,7143	36,18 [0,74; 1760,90] p=0,0702
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	7/78 (9,0 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,00 % [2,60 %; 15,30 %] p=0,0056	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	2/37 (5,4 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	4,69 [0,41; 53,38] p=0,1753	4,49 [0,42; 47,95] p=0,2143	4,20 % [-3,50 %; 11,90 %] p=0,2821	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [1,68; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10 % [-9,40 %; 31,60 %] p=0,2888	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	2/71 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80 % [-1,00 %; 6,70 %] p=0,1514	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	8/53 (15,1 %)	NA [NA; NA]	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA]	13,33 [1,61; 110,14] p=0,0026	11,47 [1,48; 89,03] p=0,0196	13,80 % [3,80 %; 23,80 %] p=0,0068	17,84 [1,91; 167,18] p=0,0116
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	4/74 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40 % [0,30 %; 10,60 %] p=0,0397	NA [NA; NA] NA
	II	5/35 (14,3 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30 % [2,70 %; 25,90 %] p=0,0157	NA [NA; NA] NA
	III	1/15 (6,7 %)	NA [2,96; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70 % [-6,00 %; 19,30 %] p=0,3006	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	8/64 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50 % [4,40 %; 20,60 %] p=0,0025	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

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

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	1	2/60 (3,3 %)	NA [NA; NA]	1/130 (0,8 %)	NA [NA; NA]	4,45 [0,40; 50,04] p=0,1887	4,33 [0,40; 46,86] p=0,2274	2,60 % [-2,20 %; 7,30 %] p=0,2935	9,93 [0,61; 161,97] p=0,1070

a: MedDRA-Version 23.0
 b: ITT-Population
 c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
 d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores
 e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Tabelle 172 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht in der SOC Untersuchungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	15/124 (12,1 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,10 % [6,40 %; 17,80 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	9/78 (11,5 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50 % [4,40 %; 18,60 %] p=0,0014	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	6/37 (16,2 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,20 % [4,30 %; 28,10 %] p=0,0074	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	6/71 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,50 % [2,00 %; 14,90 %] p=0,0105	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	9/53 (17,0 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,00 % [6,90 %; 27,10 %] p=0,0010	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	8/74 (10,8 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,80 % [3,70 %; 17,90 %] p=0,0027	NA [NA; NA] NA
	II	5/35 (14,3 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30 % [2,70 %; 25,90 %] p=0,0157	NA [NA; NA] NA
	III	2/15 (13,3 %)	NA [2,79; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [-3,90 %; 30,50 %] p=0,1287	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	7/64 (10,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,90 % [3,30 %; 18,60 %] p=0,0051	NA [NA; NA] NA
	1	8/60 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [4,70 %; 21,90 %] p=0,0024	NA [NA; NA] NA
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 173 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht in der SOC Untersuchungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt-population	14/124 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30 % [5,70 %; 16,90 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	9/78 (11,5 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50 % [4,40 %; 18,60 %] p=0,0014	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	4/37 (10,8 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,80 % [0,80 %; 20,80 %] p=0,0342	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [1,58; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10 % [-9,40 %; 31,60 %] p=0,2888	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	8/71 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30 % [3,90 %; 18,60 %] p=0,0027	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	6/53 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30 % [2,80 %; 19,90 %] p=0,0093	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	6/74 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,10 % [1,90 %; 14,30 %] p=0,0106	NA [NA; NA] NA
	II	5/35 (14,3 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30 % [2,70 %; 25,90 %] p=0,0157	NA [NA; NA] NA
	III	3/15 (20,0 %)	NA [1,15; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [-0,20 %; 40,20 %] p=0,0528	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	6/64 (9,4 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,40 % [2,20 %; 16,50 %] p=0,0101	NA [NA; NA] NA
	1	8/60 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [4,70 %; 21,90 %] p=0,0024	NA [NA; NA] NA
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 174 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht in der SOC Untersuchungen ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	15/124 (12,1 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	7,84 [2,22; 27,73] p=0,0002	7,02 [2,08; 23,72] p=0,0017	10,40 % [4,30 %; 16,40 %] p=0,0008	7,83 [2,21; 27,68] p=0,0014
ATT ^d	Gesamt- population	15/124 (12,1 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	32,06 [3,09; 333,15] p=0,0037	28,31 [2,79; 287,22] p=0,0047	12,00 % [6,00 %; 17,00 %] p<0,0001	28,38 [2,76; 292,16] p=0,0049
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	15/124 (12,1 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	9,90 [1,87; 52,27] p=0,0069	NA [NA; NA] NA	8,00 % [-11,00 %; 27,00 %] p=0,4231	11,07 [2,15; 56,94] p=0,0040
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	8/78 (10,3 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,30 % [3,50 %; 17,00 %] p=0,0028	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6 %)	NA [NA; NA]	4,17 [0,94; 18,47] p=0,0456	3,74 [0,94; 14,83] p=0,0607	9,90 % [-1,80 %; 21,60 %] p=0,0980	4,98 [1,07; 23,26] p=0,0412
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,54; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	5/71 (7,0 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	7,35 [0,84; 64,34] p=0,0374	6,90 [0,82; 57,80] p=0,0748	6,00 % [-0,30 %; 12,30 %] p=0,0600	6,34 [0,74; 54,39] p=0,0921
	Weiblich	10/53 (18,9 %)	NA [NA; NA]	2/76 (2,6 %)	NA [NA; NA]	8,61 [1,80; 41,11] p=0,0019	7,17 [1,64; 31,41] p=0,0090	16,20 % [5,10 %; 27,40 %] p=0,0043	9,03 [1,90; 42,91] p=0,0056
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	9/74 (12,2 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,20 % [4,70 %; 19,60 %] p=0,0014	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	4/35 (11,4 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	5,55 [0,59; 52,09] p=0,0990	5,03 [0,59; 42,99] p=0,1401	9,20 % [-2,30 %; 20,60 %] p=0,1162	4,03 [0,45; 36,23] p=0,2133
	III	2/15 (13,3 %)	NA [1,77; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	8,46 [0,71; 100,58] p=0,0499	7,47 [0,72; 76,88] p=0,0911	11,50 % [-6,00 %; 29,10 %] p=0,1971	8,17 [0,74; 90,31] p=0,0865
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	9/64 (14,1 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,10 % [5,50 %; 22,60 %] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
	1	6/60 (10,0 %)	NA [NA; NA]	3/130 (2,3 %)	NA [NA; NA]	4,70 [1,14; 19,50] p=0,0207	4,33 [1,12; 16,74] p=0,0335	7,70 % [-0,30 %; 15,70 %] p=0,0600	5,13 [1,20; 21,95] p=0,0274

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 175 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT International normalised ratio erhöht in der SOC Untersuchungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	14/124 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30 % [5,70 %; 16,90 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	5/78 (6,4 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,40 % [1,00 %; 11,80 %] p=0,0208	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,90 % [6,30 %; 31,50 %] p=0,0033	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,41; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,70 % [4,90 %; 20,40 %] p=0,0013	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	5/53 (9,4 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,40 % [1,60 %; 17,30 %] p=0,0188	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	4/74 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40 % [0,30 %; 10,60 %] p=0,0397	NA [NA; NA] NA
	II	6/35 (17,1 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,10 % [4,70 %; 29,60 %] p=0,0071	NA [NA; NA] NA
	III	4/15 (26,7 %)	NA [2,53; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,70 % [4,30 %; 49,00 %] p=0,0195	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	4/64 (6,3 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30 % [0,30 %; 12,20 %] p=0,0389	NA [NA; NA] NA
	1	10/60 (16,7 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70 % [7,20 %; 26,10 %] p=0,0005	NA [NA; NA] NA
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 176 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Appetit vermindert in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	38/124 (30,6 %)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [NA; NA]	18,78 [6,49; 54,33] p<0,0001	13,33 [4,88; 36,39] p<0,0001	28,30 % [19,90 %; 36,80 %] p<0,0001	14,42 [5,14; 40,42] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	38/124 (30,6 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	30,49 [8,23; 112,92] p<0,0001	21,45 [6,07; 75,82] p<0,0001	29,00 % [21,00 %; 38,00 %] p<0,0001	23,18 [6,42; 83,67] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	38/124 (30,6 %)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [NA; NA]	23,83 [6,66; 85,20] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	17,39 [5,40; 56,00] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	24/78 (30,8 %)	NA [NA; NA]	3/67 (4,5 %)	NA [NA; NA]	9,48 [2,71; 33,22] p<0,0001	6,87 [2,17; 21,81] p=0,0011	26,30 % [14,90 %; 37,70 %] p<0,0001	7,33 [2,21; 24,35] p=0,0011
	65 - 75 Jahre	10/37 (27,0 %)	NA [3,91; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	30,37 [3,71; 248,29] p<0,0001	22,43 [2,98; 168,90] p=0,0025	25,80 % [11,30 %; 40,30 %] p=0,0005	23,25 [2,98; 181,70] p=0,0027

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	3,83 [1,25; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	44,40 % [12,00 %; 76,90 %] p=0,0073	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	24/71 (33,8 %)	NA [4,76; NA]	2/98 (2,0 %)	NA [NA; NA]	24,51 [5,56; 108,12] p<0,0001	16,56 [4,04; 67,83] p<0,0001	31,80 % [20,40 %; 43,10 %] p<0,0001	18,12 [4,28; 76,70] p<0,0001
	Weiblich	14/53 (26,4 %)	NA [NA; NA]	2/76 (2,6 %)	NA [NA; NA]	13,28 [2,87; 61,43] p<0,0001	10,04 [2,38; 42,34] p=0,0017	23,80 % [11,40 %; 36,20 %] p=0,0002	10,60 [2,41; 46,66] p=0,0018
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	21/74 (28,4 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	20,21 [2,62; 155,81] p=0,0001	14,76 [2,05; 106,29] p=0,0075	26,50 % [15,50 %; 37,40 %] p<0,0001	16,41 [2,21; 122,06] p=0,0063
	II	11/35 (31,4 %)	NA [1,91; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	19,71 [2,40; 162,10] p=0,0004	13,83 [1,87; 102,02] p=0,0100	29,20 % [13,20 %; 45,20 %] p=0,0004	14,04 [1,81; 108,89] p=0,0115

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	6/15 (40,0 %)	4,76 [1,71; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	18,00 [3,13; 103,48] p<0,0001	11,20 [2,51; 49,97] p=0,0015	36,40 % [11,20 %; 61,70 %] p=0,0047	13,14 [2,65; 65,21] p=0,0016
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	17/64 (26,6 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,60 % [15,70 %; 37,40 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	1	21/60 (35,0 %)	NA [2,40; NA]	4/130 (3,1 %)	NA [NA; NA]	16,96 [5,49; 52,40] p<0,0001	11,38 [4,08; 31,69] p<0,0001	31,90 % [19,50 %; 44,40 %] p<0,0001	12,45 [4,27; 36,28] p<0,0001

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 177 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Hyperglykämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	13/124 (10,5 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	10,07 [2,23; 45,49] p=0,0003	9,12 [2,10; 39,70] p=0,0032	9,30 % [3,70 %; 15,00 %] p=0,0011	18,72 [2,44; 143,40] p=0,0048
ATT ^d	Gesamt- population	13/124 (10,5 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	21,53 [2,62; 176,84] p=0,0043	19,38 [2,42; 155,04] p=0,0052	10,00 % [4,00 %; 15,00 %] p=0,0004	33,46 [2,23; 501,31] p=0,0110
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	13/124 (10,5 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	50,27 [5,45; 463,52] p=0,0005	NA [NA; NA] NA	9,00 % [-10,00 %; 28,00 %] p=0,3499	68,69 [5,87; 803,70] p=0,0008
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	6/78 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	5,50 [0,65; 46,90] p=0,0836	5,15 [0,64; 41,74] p=0,1244	6,20 % [-0,40 %; 12,80 %] p=0,0651	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	65 - 75 Jahre	6/37 (16,2 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	15,87 [1,84; 137,20] p=0,0013	13,46 [1,68; 107,87] p=0,0144	15,00 % [2,90 %; 27,10 %] p=0,0151	13,69 [1,65; 113,77] p=0,0154
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [2,76; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10 % [-9,40 %; 31,60 %] p=0,2888	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	2/98 (2,0 %)	NA [NA; NA]	6,97 [1,46; 33,33] p=0,0058	6,21 [1,38; 27,88] p=0,0171	10,60 % [2,40 %; 18,90 %] p=0,0113	12,71 [1,60; 100,64] p=0,0161
	Weiblich	4/53 (7,5 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50 % [0,40 %; 14,70 %] p=0,0375	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	9/74 (12,2 %)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8 %)	NA [NA; NA]	3,46 [0,72; 16,74] p=0,1049	3,16 [0,71; 14,04] p=0,1301	8,30 % [-0,80 %; 17,40 %] p=0,0732	6,52 [0,83; 51,49] p=0,0753

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	1/35 (2,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90 % [-2,70 %; 8,40 %] p=0,3103	NA [NA; NA] NA
	III	3/15 (20,0 %)	NA [2,17; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [-0,20 %; 40,20 %] p=0,0528	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	7/64 (10,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,90 % [3,30 %; 18,60 %] p=0,0051	NA [NA; NA] NA
	1	6/60 (10,0 %)	NA [NA; NA]	2/130 (1,5 %)	NA [NA; NA]	7,11 [1,39; 36,35] p=0,0071	6,50 [1,35; 31,27] p=0,0195	8,50 % [0,60 %; 16,30 %] p=0,0353	12,74 [1,53; 105,89] p=0,0185

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 178 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Hypalbuminämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	37/124 (29,8 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	73,58 [9,93; 545,23] p<0,0001	51,92 [7,22; 373,37] p<0,0001	29,30 % [21,10 %; 37,40 %] p<0,0001	56,80 [7,79; 413,98] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	37/124 (29,8 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	148,99 [8,92; 2488,20] p=0,0005	104,83 [6,41; 1713,80] p=0,0011	30,00 % [21,00 %; 38,00 %] p<0,0001	114,28 [6,92; 1886,50] p=0,0009
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	37/124 (29,8 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	200,91 [20,88; 1933,10] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	123,20 [14,95; 1015,10] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	20/78 (25,6 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	22,76 [2,96; 174,87] p<0,0001	17,18 [2,37; 124,63] p=0,0049	24,10 % [14,00 %; 34,30 %] p<0,0001	17,55 [2,35; 130,83] p=0,0052

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	13/37 (35,1 %)	NA [1,84; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,10 % [19,80 %; 50,50 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	3,86 [1,25; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	44,40 % [12,00 %; 76,90 %] p=0,0073	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	21/71 (29,6 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	40,74 [5,32; 311,72] p<0,0001	28,99 [3,99; 210,50] p=0,0009	28,60 % [17,80 %; 39,40 %] p<0,0001	30,96 [4,16; 230,28] p=0,0008
	Weiblich	16/53 (30,2 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,20 % [17,80 %; 42,50 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	21/74 (28,4 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	20,21 [2,62; 155,81] p=0,0001	14,76 [2,05; 106,29] p=0,0075	26,50 % [15,50 %; 37,40 %] p<0,0001	16,37 [2,20; 121,75] p=0,0063

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	12/35 (34,3 %)	NA [1,61; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,30 % [18,60 %; 50,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	III	4/15 (26,7 %)	NA [1,38; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,70 % [4,30 %; 49,00 %] p=0,0195	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	17/64 (26,6 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	15,55 [1,99; 121,88] p=0,0009	11,69 [1,61; 84,64] p=0,0149	24,30 % [12,60 %; 36,00 %] p<0,0001	13,17 [1,75; 98,93] p=0,0122
	1	20/60 (33,3 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [21,40 %; 45,30 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 179 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Hypokalzämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	41/124 (33,1 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	85,46 [11,55; 632,03] p<0,0001	57,53 [8,02; 412,67] p<0,0001	32,50 % [24,10 %; 40,80 %] p<0,0001	63,43 [8,72; 461,12] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	41/124 (33,1 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	173,06 [10,38; 2885,90] p=0,0003	116,16 [7,12; 1895,60] p=0,0008	33,00 % [24,00 %; 41,00 %] p<0,0001	126,96 [7,71; 2091,80] p=0,0007
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	41/124 (33,1 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	194,16 [20,33; 1854,00] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	91,89 [11,41; 739,75] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	26/78 (33,3 %)	NA [4,80; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	33,00 [4,33; 251,29] p<0,0001	22,33 [3,11; 160,22] p=0,0020	31,80 % [21,00 %; 42,70 %] p<0,0001	23,85 [3,23; 175,78] p=0,0019

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	10/37 (27,0 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,00 % [12,70 %; 41,30 %] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	1,87 [1,25; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	55,60 % [23,10 %; 88,00 %] p=0,0008	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	24/71 (33,8 %)	NA [4,80; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	49,53 [6,50; 377,32] p<0,0001	33,13 [4,59; 239,19] p=0,0005	32,80 % [21,60 %; 44,00 %] p<0,0001	35,65 [4,82; 263,59] p=0,0005
	Weiblich	17/53 (32,1 %)	NA [1,94; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	32,10 % [19,50 %; 44,60 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	24/74 (32,4 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	24,48 [3,19; 187,90] p<0,0001	16,86 [2,35; 120,77] p=0,0049	30,50 % [19,20 %; 41,80 %] p<0,0001	20,19 [2,73; 149,32] p=0,0032

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	12/35 (34,3 %)	NA [2,23; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,30 % [18,60 %; 50,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	III	5/15 (33,3 %)	NA [1,41; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [9,50 %; 57,20 %] p=0,0062	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	21/64 (32,8 %)	NA [4,80; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	21,00 [2,70; 163,15] p=0,0001	14,44 [2,02; 103,43] p=0,0079	30,50 % [18,20 %; 42,90 %] p<0,0001	18,09 [2,43; 134,57] p=0,0047
	1	20/60 (33,3 %)	NA [2,56; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [21,40 %; 45,30 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 180 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Hypokaliämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	33/124 (26,6 %)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9 %)	NA [NA; NA]	12,26 [4,63; 32,48] p<0,0001	9,26 [3,72; 23,05] p<0,0001	23,70 % [15,60 %; 31,90 %] p<0,0001	9,45 [3,69; 24,21] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	33/124 (26,6 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	45,23 [8,10; 252,45] p<0,0001	33,46 [6,21; 180,42] p<0,0001	26,00 % [18,00 %; 34,00 %] p<0,0001	33,87 [6,18; 185,62] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	33/124 (26,6 %)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9 %)	NA [NA; NA]	52,83 [12,55; 222,47] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	31,43 [9,21; 107,24] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	18/78 (23,1 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	23,10 % [13,70 %; 32,40 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	12/37 (32,4 %)	NA [2,23; NA]	2/83 (2,4 %)	NA [NA; NA]	19,44 [4,07; 92,76] p<0,0001	13,46 [3,17; 57,15] p=0,0004	30,00 % [14,60 %; 45,50 %] p=0,0001	15,26 [3,41; 68,26] p=0,0004

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,03; NA]	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	3,50 [0,56; 22,03] p=0,1736	2,67 [0,65; 10,87] p=0,1712	20,80 % [-12,70 %; 54,40 %] p=0,2232	2,66 [0,54; 13,20] p=0,2320
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	17/71 (23,9 %)	NA [NA; NA]	4/98 (4,1 %)	NA [NA; NA]	7,40 [2,37; 23,12] p=0,0001	5,87 [2,06; 16,69] p=0,0009	19,90 % [9,20 %; 30,50 %] p=0,0003	5,70 [1,92; 16,94] p=0,0018
	Weiblich	16/53 (30,2 %)	NA [NA; NA]	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA]	32,43 [4,14; 254,03] p<0,0001	22,94 [3,14; 167,78] p=0,0020	28,90 % [16,30 %; 41,50 %] p<0,0001	24,53 [3,25; 185,08] p=0,0019
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	17/74 (23,0 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	15,21 [1,95; 118,37] p=0,0009	11,95 [1,64; 86,99] p=0,0143	21,00 % [10,80 %; 31,30 %] p<0,0001	12,92 [1,72; 97,06] p=0,0129
	II	12/35 (34,3 %)	NA [2,92; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	7,13 [1,82; 27,90] p=0,0021	5,03 [1,54; 16,44] p=0,0075	27,50 % [10,10 %; 44,90 %] p=0,0020	4,61 [1,30; 16,36] p=0,0181

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	4/15 (26,7 %)	NA [1,05; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,70 % [4,30 %; 49,00 %] p=0,0195	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	11/64 (17,2 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,20 % [7,90 %; 26,40 %] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
	1	22/60 (36,7 %)	NA [4,07; NA]	5/130 (3,8 %)	NA [NA; NA]	14,47 [5,13; 40,81] p<0,0001	9,53 [3,79; 23,96] p<0,0001	32,80 % [20,20 %; 45,50 %] p<0,0001	9,63 [3,65; 25,46] p<0,0001

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 181 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Hypomagnesiämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	24/124 (19,4 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	41,52 [5,53; 311,58] p<0,0001	33,68 [4,62; 245,65] p=0,0005	18,80 % [11,70 %; 25,80 %] p<0,0001	33,18 [4,49; 245,33] p=0,0006
ATT ^d	Gesamt- population	24/124 (19,4 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	84,08 [4,99; 1416,80] p=0,0021	68,00 [4,12; 1122,90] p=0,0032	19,00 % [12,00 %; 26,00 %] p<0,0001	66,54 [4,00; 1108,30] p=0,0034
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	24/124 (19,4 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	200,05 [17,68; 2263,60] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	20,00 % [1,00 %; 38,00 %] p=0,0366	150,60 [15,08; 1503,80] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	12/78 (15,4 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	12,00 [1,52; 94,94] p=0,0036	10,31 [1,38; 77,22] p=0,0232	13,90 % [5,40 %; 22,40 %] p=0,0014	9,26 [1,20; 71,30] p=0,0325

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	65 - 75 Jahre	10/37 (27,0 %)	NA [2,30; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,00 % [12,70 %; 41,30 %] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,41; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	14/71 (19,7 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	23,82 [3,05; 185,99] p<0,0001	19,32 [2,60; 143,59] p=0,0038	18,70 % [9,20 %; 28,20 %] p=0,0001	18,14 [2,38; 138,00] p=0,0051
	Weiblich	10/53 (18,9 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,90 % [8,30 %; 29,40 %] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	12/74 (16,2 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	9,87 [1,24; 78,49] p=0,0097	8,43 [1,13; 62,87] p=0,0375	14,30 % [5,10 %; 23,50 %] p=0,0023	8,43 [1,09; 64,86] p=0,0407

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	8/35 (22,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,90 % [8,90 %; 36,80 %] p=0,0013	NA [NA; NA] NA
	III	4/15 (26,7 %)	NA [1,41; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,70 % [4,30 %; 49,00 %] p=0,0195	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	12/64 (18,8 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	9,92 [1,24; 79,40] p=0,0101	8,25 [1,11; 61,18] p=0,0390	16,50 % [5,90 %; 27,00 %] p=0,0022	8,83 [1,15; 67,97] p=0,0364
	1	12/60 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [9,90 %; 30,10 %] p=0,0001	NA [NA; NA] NA

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 182 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Hyponatriämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	28/124 (22,6 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	50,46 [6,76; 376,66] p<0,0001	39,29 [5,42; 284,94] p=0,0003	22,00 % [14,60 %; 29,50 %] p<0,0001	40,61 [5,53; 298,46] p=0,0003
ATT ^d	Gesamt- population	28/124 (22,6 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	34,09 [6,39; 181,77] p<0,0001	26,61 [5,17; 137,07] p<0,0001	22,00 % [14,00 %; 29,00 %] p<0,0001	27,30 [5,21; 142,88] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	28/124 (22,6 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	103,27 [11,21; 950,95] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	20,00 % [1,00 %; 39,00 %] p=0,0373	77,78 [9,10; 665,20] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	14/78 (17,9 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	14,44 [1,84; 113,01] p=0,0012	12,03 [1,62; 89,06] p=0,0149	16,50 % [7,50 %; 25,50 %] p=0,0003	11,70 [1,54; 88,99] p=0,0175

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	12/37 (32,4 %)	NA [2,04; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	32,40 % [17,30 %; 47,50 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,61; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	15/71 (21,1 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	25,98 [3,34; 201,99] p<0,0001	20,70 [2,80; 153,15] p=0,0030	20,10 % [10,40 %; 29,80 %] p<0,0001	20,67 [2,73; 156,48] p=0,0034
	Weiblich	13/53 (24,5 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,50 % [12,90 %; 36,10 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	14/74 (18,9 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,90 % [10,00 %; 27,80 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	II	9/35 (25,7 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,70 % [11,20 %; 40,20 %] p=0,0005	NA [NA; NA] NA
	III	5/15 (33,3 %)	NA [1,38; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [9,50 %; 57,20 %] p=0,0062	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	14/64 (21,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,90 % [11,70 %; 32,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	1	14/60 (23,3 %)	NA [NA; NA]	1/130 (0,8 %)	NA [NA; NA]	39,26 [5,02; 306,96] p<0,0001	30,33 [4,08; 225,38] p=0,0009	22,60 % [11,80 %; 33,40 %] p<0,0001	31,16 [4,10; 236,95] p=0,0009

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 183 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Hypophosphatämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	35/124 (28,2 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	68,03 [9,17; 504,79] p<0,0001	49,11 [6,82; 353,72] p=0,0001	27,70 % [19,60 %; 35,70 %] p<0,0001	52,16 [7,15; 380,79] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	35/124 (28,2 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	137,77 [8,24; 2302,80] p=0,0006	99,17 [6,06; 1622,90] p=0,0013	28,00 % [20,00 %; 36,00 %] p<0,0001	104,78 [6,34; 1731,60] p=0,0012
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	35/124 (28,2 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	245,96 [24,89; 2430,90] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	144,62 [17,41; 1201,10] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	18/78 (23,1 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	19,80 [2,56; 152,85] p=0,0001	15,46 [2,12; 112,77] p=0,0069	21,60 % [11,80 %; 31,40 %] p<0,0001	15,29 [2,04; 114,57] p=0,0079

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	12/37 (32,4 %)	NA [1,71; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	32,40 % [17,30 %; 47,50 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	5/9 (55,6 %)	2,28 [1,28; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	55,60 % [23,10 %; 88,00 %] p=0,0008	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	17/71 (23,9 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	30,54 [3,96; 235,80] p<0,0001	23,46 [3,20; 172,26] p=0,0019	22,90 % [12,80 %; 33,00 %] p<0,0001	23,45 [3,12; 176,16] p=0,0022
	Weiblich	18/53 (34,0 %)	NA [1,97; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,00 % [21,20 %; 46,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	22/74 (29,7 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	21,58 [2,80; 166,09] p<0,0001	15,46 [2,15; 111,12] p=0,0065	27,80 % [16,70 %; 38,90 %] p<0,0001	18,31 [2,47; 135,92] p=0,0045

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	11/35 (31,4 %)	NA [4,14; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,40 % [16,00 %; 46,80 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	III	2/15 (13,3 %)	NA [1,68; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [-3,90 %; 30,50 %] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	15/64 (23,4 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	13,16 [1,67; 103,82] p=0,0025	10,31 [1,41; 75,25] p=0,0214	21,20 % [9,90 %; 32,40 %] p=0,0002	12,06 [1,59; 91,31] p=0,0159
	1	20/60 (33,3 %)	NA [2,66; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [21,40 %; 45,30 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 184 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Arthralgie in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	22/124 (17,7 %)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0 %)	NA [NA; NA]	2,46 [1,21; 5,04] p=0,0115	2,21 [1,18; 4,14] p=0,0138	9,70 % [1,90 %; 17,50 %] p=0,0154	2,75 [1,31; 5,79] p=0,0075
ATT ^d	Gesamt- population	22/124 (17,7 %)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9 %)	NA [14,75; NA]	7,28 [2,68; 19,82] p=0,0001	6,17 [2,40; 15,84] p=0,0002	15,00 % [8,00 %; 22,00 %] p<0,0001	8,93 [2,79; 28,57] p=0,0002
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	22/124 (17,7 %)	NA [NA; NA]	14/174 (8,0 %)	NA [NA; NA]	2,94 [1,09; 7,91] p=0,0325	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	3,19 [1,23; 8,30] p=0,0172
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	15/78 (19,2 %)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0 %)	NA [NA; NA]	7,74 [1,70; 35,22] p=0,0025	6,44 [1,53; 27,16] p=0,0112	16,20 % [6,60 %; 25,90 %] p=0,0010	11,11 [1,47; 84,19] p=0,0198
	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	5/83 (6,0 %)	NA [NA; NA]	3,64 [1,07; 12,36] p=0,0304	3,14 [1,07; 9,25] p=0,0379	12,90 % [-0,70 %; 26,50 %] p=0,0635	3,96 [1,16; 13,53] p=0,0283

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	7/24 (29,2 %)	NA [6,08; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-29,20 % [-47,40 %; -11,00 %] p=0,0017	NA [NA; NA] p=0,9952
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	18/71 (25,4 %)	NA [NA; NA]	9/98 (9,2 %)	NA [NA; NA]	3,36 [1,41; 8,01] p=0,0048	2,76 [1,32; 5,78] p=0,0071	16,20 % [4,50 %; 27,80 %] p=0,0064	3,90 [1,55; 9,84] p=0,0039
	Weiblich	4/53 (7,5 %)	NA [NA; NA]	5/76 (6,6 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,30; 4,54] p=0,8325	1,15 [0,32; 4,07] p=0,8318	1,00 % [-8,10 %; 10,00 %] p=0,8336	1,18 [0,29; 4,74] p=0,8176
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	12/74 (16,2 %)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7 %)	NA [14,75; NA]	2,32 [0,70; 7,66] p=0,1588	2,11 [0,72; 6,17] p=0,1737	8,50 % [-2,60 %; 19,60 %] p=0,1319	6,47 [1,18; 35,60] p=0,0317
	II	6/35 (17,1 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	1,61 [0,45; 5,81] p=0,4639	1,51 [0,50; 4,54] p=0,4641	5,80 % [-9,80 %; 21,40 %] p=0,4682	1,24 [0,38; 4,09] p=0,7231

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	4/15 (26,7 %)	NA [3,45; NA]	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	3,71 [0,85; 16,09] p=0,0686	2,99 [0,91; 9,77] p=0,0703	17,70 % [-5,90 %; 41,30 %] p=0,1406	3,46 [0,86; 13,87] p=0,0795
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	11/64 (17,2 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	2,84 [0,74; 10,83] p=0,1166	2,52 [0,75; 8,52] p=0,1366	10,40 % [-1,50 %; 22,20 %] p=0,0869	3,59 [0,80; 16,23] p=0,0964
	1	11/60 (18,3 %)	NA [NA; NA]	11/130 (8,5 %)	NA [NA; NA]	2,43 [0,99; 5,97] p=0,0487	2,17 [0,99; 4,72] p=0,0513	9,90 % [-1,00 %; 20,80 %] p=0,0758	2,68 [1,08; 6,62] p=0,0330

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 185 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	12/124 (9,7 %)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [NA; NA]	4,55 [1,43; 14,47] p=0,0054	4,21 [1,39; 12,75] p=0,0110	7,40 % [1,70 %; 13,00 %] p=0,0106	5,25 [1,54; 17,87] p=0,0079
ATT ^d	Gesamt- population	12/124 (9,7 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [0,07; NA]	15,49 [2,33; 103,02] p=0,0046	14,09 [2,18; 91,00] p=0,0055	9,00 % [4,00 %; 14,00 %] p=0,0010	14,19 [2,12; 94,94] p=0,0062
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	12/124 (9,7 %)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [NA; NA]	10,64 [1,46; 77,70] p=0,0198	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	9,25 [1,42; 60,42] p=0,0202
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	9/78 (11,5 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	8,61 [1,06; 69,83] p=0,0177	7,73 [1,00; 59,46] p=0,0494	10,00 % [2,40 %; 17,70 %] p=0,0102	7,32 [0,93; 57,84] p=0,0591

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	2/37 (5,4 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	4,69 [0,41; 53,38] p=0,1753	4,49 [0,42; 47,95] p=0,2143	4,20 % [-3,50 %; 11,90 %] p=0,2821	4,57 [0,41; 50,42] p=0,2147
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [1,41; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [8,31; NA]	1,38 [0,11; 17,32] p=0,8077	1,33 [0,14; 12,97] p=0,8042	2,80 % [-20,50 %; 26,10 %] p=0,8154	2,71 [0,17; 43,30] p=0,4812
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	8/71 (11,3 %)	NA [NA; NA]	4/98 (4,1 %)	NA [NA; NA]	2,98 [0,86; 10,33] p=0,0735	2,76 [0,86; 8,81] p=0,0864	7,20 % [-1,10 %; 15,50 %] p=0,0910	3,74 [0,99; 14,10] p=0,0513
	Weiblich	4/53 (7,5 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50 % [0,40 %; 14,70 %] p=0,0375	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	8/74 (10,8 %)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8 %)	NA [NA; NA]	3,03 [0,62; 14,90] p=0,1561	2,81 [0,62; 12,70] p=0,1793	7,00 % [-1,80 %; 15,80 %] p=0,1207	2,82 [0,60; 13,29] p=0,1898

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	2/35 (5,7 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [8,31; NA]	1,27 [0,17; 9,52] p=0,8151	1,26 [0,19; 8,48] p=0,8142	1,20 % [-8,70 %; 11,00 %] p=0,8161	2,56 [0,23; 28,29] p=0,4420
	III	2/15 (13,3 %)	NA [1,68; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [-3,90 %; 30,50 %] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	6/64 (9,4 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	4,45 [0,52; 38,32] p=0,1426	4,13 [0,51; 33,08] p=0,1822	7,10 % [-1,30 %; 15,50 %] p=0,0971	4,14 [0,50; 34,44] p=0,1887
	1	6/60 (10,0 %)	NA [NA; NA]	3/130 (2,3 %)	NA [NA; NA]	4,70 [1,14; 19,50] p=0,0207	4,33 [1,12; 16,74] p=0,0335	7,70 % [-0,30 %; 15,70 %] p=0,0600	5,69 [1,27; 25,42] p=0,0228

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 186 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	12/124 (9,7 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,70 % [4,50 %; 14,90 %] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	6/78 (7,7 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70 % [1,80 %; 13,60 %] p=0,0108	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	4/37 (10,8 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,80 % [0,80 %; 20,80 %] p=0,0342	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,38; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,70 % [4,90 %; 20,40 %] p=0,0013	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	3/53 (5,7 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70 % [-0,60 %; 11,90 %] p=0,0745	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	3/74 (4,1 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10 % [-0,40 %; 8,50 %] p=0,0770	NA [NA; NA] NA
	II	8/35 (22,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,90 % [8,90 %; 36,80 %] p=0,0013	NA [NA; NA] NA
	III	1/15 (6,7 %)	NA [NA; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70 % [-6,00 %; 19,30 %] p=0,3006	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	3/64 (4,7 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,70 % [-0,50 %; 9,90 %] p=0,0760	NA [NA; NA] NA
	1	9/60 (15,0 %)	NA [5,32; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,00 % [6,00 %; 24,00 %] p=0,0011	NA [NA; NA] NA
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 187 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Schmerz in einer Extremität in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	19/124 (15,3 %)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0 %)	NA [NA; NA]	4,32 [1,75; 10,62] p=0,0007	3,81 [1,65; 8,78] p=0,0017	11,30 % [4,30 %; 18,30 %] p=0,0015	3,51 [1,48; 8,37] p=0,0045
ATT ^d	Gesamt- population	19/124 (15,3 %)	NA [NA; NA]	9/174 (5,2 %)	NA [0,49; NA]	3,30 [1,44; 7,57] p=0,0047	2,95 [1,38; 6,30] p=0,0051	10,00 % [3,00 %; 17,00 %] p=0,0055	2,74 [1,24; 6,06] p=0,0131
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	19/124 (15,3 %)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0 %)	NA [NA; NA]	5,98 [1,78; 20,08] p=0,0038	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	4,30 [1,43; 12,93] p=0,0094
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	10/78 (12,8 %)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0 %)	NA [NA; NA]	4,78 [1,01; 22,65] p=0,0327	4,29 [0,97; 18,92] p=0,0540	9,80 % [1,40 %; 18,30 %] p=0,0228	3,79 [0,83; 17,36] p=0,0860
	65 - 75 Jahre	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6 %)	NA [NA; NA]	4,17 [0,94; 18,47] p=0,0456	3,74 [0,94; 14,83] p=0,0607	9,90 % [-1,80 %; 21,60 %] p=0,0980	3,66 [0,87; 15,35] p=0,0759

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	4/9 (44,4 %)	3,86 [1,84; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	8,80 [1,25; 62,19] p=0,0183	5,33 [1,17; 24,25] p=0,0303	36,10 % [1,80 %; 70,40 %] p=0,0390	6,19 [1,13; 33,89] p=0,0356
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	3/98 (3,1 %)	NA [NA; NA]	4,60 [1,20; 17,65] p=0,0166	4,14 [1,16; 14,75] p=0,0284	9,60 % [1,20 %; 18,10 %] p=0,0259	3,81 [1,03; 14,08] p=0,0452
	Weiblich	10/53 (18,9 %)	NA [NA; NA]	4/76 (5,3 %)	NA [NA; NA]	4,19 [1,24; 14,17] p=0,0149	3,58 [1,19; 10,83] p=0,0236	13,60 % [1,90 %; 25,30 %] p=0,0223	3,36 [1,05; 10,75] p=0,0407
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	13/74 (17,6 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,60 % [8,90 %; 26,20 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	II	3/35 (8,6 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [NA; NA]	0,73 [0,16; 3,30] p=0,6847	0,75 [0,19; 2,94] p=0,6846	-2,80 % [-16,00 %; 10,40 %] p=0,6782	0,60 [0,14; 2,55] p=0,4923

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	3/15 (20,0 %)	NA [1,12; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	6,75 [1,01; 44,92] p=0,0283	5,60 [1,03; 30,53] p=0,0465	16,40 % [-4,40 %; 37,20 %] p=0,1219	6,03 [1,01; 36,12] p=0,0492
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	8/64 (12,5 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	6,14 [0,74; 51,00] p=0,0600	5,50 [0,71; 42,43] p=0,1020	10,20 % [1,00 %; 19,40 %] p=0,0297	5,28 [0,66; 42,28] p=0,1169
	1	11/60 (18,3 %)	NA [NA; NA]	6/130 (4,6 %)	NA [NA; NA]	4,64 [1,63; 13,23] p=0,0021	3,97 [1,54; 10,23] p=0,0043	13,70 % [3,30 %; 24,20 %] p=0,0100	3,68 [1,36; 9,97] p=0,0103

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 188 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Schwindelgefühl in der SOC Erkrankungen des Nervensystems^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	20/124 (16,1 %)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9 %)	NA [NA; NA]	6,50 [2,37; 17,85] p<0,0001	5,61 [2,17; 14,55] p=0,0004	13,30 % [6,30 %; 20,20 %] p=0,0002	6,80 [2,32; 19,90] p=0,0005
ATT ^d	Gesamt- population	20/124 (16,1 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [16,53; NA]	16,98 [3,82; 75,43] p=0,0002	14,40 [3,37; 61,58] p=0,0003	15,00 % [8,00 %; 22,00 %] p<0,0001	14,33 [3,23; 63,66] p=0,0005
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	20/124 (16,1 %)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9 %)	NA [NA; NA]	23,77 [5,97; 94,72] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	21,65 [5,92; 79,19] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	11/78 (14,1 %)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5 %)	NA [NA; NA]	10,84 [1,36; 86,31] p=0,0062	9,45 [1,25; 71,29] p=0,0294	12,60 % [4,40 %; 20,90 %] p=0,0027	8,89 [1,15; 68,85] p=0,0365
	65 - 75 Jahre	6/37 (16,2 %)	NA [NA; NA]	4/83 (4,8 %)	NA [16,53; NA]	3,82 [1,01; 14,48] p=0,0378	3,37 [1,01; 11,22] p=0,0483	11,40 % [-1,30 %; 24,10 %] p=0,0795	4,46 [1,11; 17,84] p=0,0348

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [1,41; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	4/98 (4,1 %)	NA [16,53; NA]	3,41 [1,01; 11,56] p=0,0391	3,11 [1,00; 9,69] p=0,0509	8,60 % [-0,10 %; 17,30 %] p=0,0521	3,67 [0,99; 13,57] p=0,0513
	Weiblich	11/53 (20,8 %)	NA [NA; NA]	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA]	19,64 [2,45; 157,49] p=0,0002	15,77 [2,10; 118,53] p=0,0073	19,40 % [8,20 %; 30,70 %] p=0,0007	16,66 [2,15; 129,09] p=0,0071
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	11/74 (14,9 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	8,90 [1,11; 71,29] p=0,0152	7,73 [1,03; 58,05] p=0,0468	12,90 % [4,00 %; 21,90 %] p=0,0045	8,12 [1,05; 62,91] p=0,0450
	II	6/35 (17,1 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	4,34 [0,82; 23,05] p=0,0670	3,77 [0,81; 17,55] p=0,0906	12,60 % [-1,30 %; 26,50 %] p=0,0761	3,37 [0,68; 16,74] p=0,1379

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	III	3/15 (20,0 %)	NA [1,58; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [16,53; NA]	6,75 [1,01; 44,92] p=0,0283	5,60 [1,03; 30,53] p=0,0465	16,40 % [-4,40 %; 37,20 %] p=0,1219	14,78 [1,53; 142,45] p=0,0198
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	6/64 (9,4 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	1,41 [0,33; 5,98] p=0,6382	1,38 [0,36; 5,21] p=0,6393	2,60 % [-7,80 %; 12,90 %] p=0,6272	1,33 [0,33; 5,34] p=0,6843
	1	14/60 (23,3 %)	NA [NA; NA]	2/130 (1,5 %)	NA [16,53; NA]	19,48 [4,26; 89,01] p<0,0001	15,17 [3,56; 64,64] p=0,0002	21,80 % [10,90 %; 32,70 %] p<0,0001	31,30 [4,12; 238,12] p=0,0009

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 189 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Kopfschmerzen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	28/124 (22,6 %)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9 %)	NA [NA; NA]	9,86 [3,69; 26,37] p<0,0001	7,86 [3,12; 19,78] p<0,0001	19,70 % [11,90 %; 27,50 %] p<0,0001	8,18 [3,15; 21,25] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	28/124 (22,6 %)	NA [NA; NA]	3/174 (1,7 %)	NA [NA; NA]	14,80 [4,65; 47,12] p<0,0001	11,68 [3,86; 35,35] p<0,0001	21,00 % [13,00 %; 28,00 %] p<0,0001	11,61 [3,75; 36,00] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	28/124 (22,6 %)	NA [NA; NA]	5/174 (2,9 %)	NA [NA; NA]	11,48 [3,22; 40,89] p=0,0002	NA [NA; NA] NA	16,00 % [-2,00 %; 35,00 %] p=0,0886	8,41 [2,61; 27,14] p=0,0004
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	18/78 (23,1 %)	NA [NA; NA]	3/67 (4,5 %)	NA [NA; NA]	6,40 [1,79; 22,84] p=0,0016	5,15 [1,59; 16,74] p=0,0064	18,60 % [8,00 %; 29,20 %] p=0,0006	5,34 [1,56; 18,24] p=0,0075

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	19,13 [2,26; 162,07] p=0,0003	15,70 [2,00; 123,10] p=0,0088	17,70 % [4,90 %; 30,60 %] p=0,0068	15,84 [1,95; 128,79] p=0,0098
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,03; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	11,50 [1,01; 131,28] p=0,0244	8,00 [0,95; 67,29] p=0,0556	29,20 % [-2,70 %; 61,00 %] p=0,0724	8,49 [0,88; 81,70] p=0,0640
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	15/71 (21,1 %)	NA [NA; NA]	2/98 (2,0 %)	NA [NA; NA]	12,86 [2,83; 58,30] p<0,0001	10,35 [2,44; 43,84] p=0,0015	19,10 % [9,20 %; 29,00 %] p=0,0002	10,02 [2,29; 43,88] p=0,0022
	Weiblich	13/53 (24,5 %)	NA [NA; NA]	3/76 (3,9 %)	NA [NA; NA]	7,91 [2,13; 29,41] p=0,0005	6,21 [1,86; 20,74] p=0,0030	20,60 % [8,20 %; 33,00 %] p=0,0011	6,97 [1,97; 24,68] p=0,0026
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	18/74 (24,3 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,30 % [14,50 %; 34,10 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	7/35 (20,0 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	5,25 [1,02; 27,14] p=0,0328	4,40 [0,97; 19,87] p=0,0541	15,50 % [0,80 %; 30,10 %] p=0,0382	4,03 [0,83; 19,55] p=0,0840
	III	3/15 (20,0 %)	NA [1,74; NA]	3/56 (5,4 %)	NA [NA; NA]	4,42 [0,79; 24,63] p=0,0722	3,73 [0,84; 16,66] p=0,0842	14,60 % [-6,40 %; 35,70 %] p=0,1734	3,69 [0,74; 18,30] p=0,1098
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	16/64 (25,0 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	14,33 [1,82; 112,66] p=0,0015	11,00 [1,51; 79,95] p=0,0178	22,70 % [11,20 %; 34,20 %] p=0,0001	12,38 [1,64; 93,52] p=0,0147
	1	12/60 (20,0 %)	NA [NA; NA]	4/130 (3,1 %)	NA [NA; NA]	7,88 [2,42; 25,61] p<0,0001	6,50 [2,19; 19,32] p=0,0008	16,90 % [6,40 %; 27,50 %] p=0,0017	6,70 [2,15; 20,89] p=0,0011

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 190 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom in der SOC Erkrankungen des Nervensystems^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	16/124 (12,9 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,90 % [7,00 %; 18,80 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	6/78 (7,7 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70 % [1,80 %; 13,60 %] p=0,0108	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,90 % [6,30 %; 31,50 %] p=0,0033	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [1,58; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	10/71 (14,1 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,10 % [6,00 %; 22,20 %] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	6/53 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30 % [2,80 %; 19,90 %] p=0,0093	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	4/74 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40 % [0,30 %; 10,60 %] p=0,0397	NA [NA; NA] NA
	II	8/35 (22,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,90 % [8,90 %; 36,80 %] p=0,0013	NA [NA; NA] NA
	III	4/15 (26,7 %)	NA [1,68; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,70 % [4,30 %; 49,00 %] p=0,0195	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	10/64 (15,6 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,60 % [6,70 %; 24,50 %] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
	1	6/60 (10,0 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00 % [2,40 %; 17,60 %] p=0,0098	NA [NA; NA] NA
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 191 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Schlaflosigkeit in der SOC Psychiatrische Erkrankungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	17/124 (13,7 %)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6 %)	NA [NA; NA]	3,30 [1,38; 7,91] p=0,0052	2,98 [1,33; 6,69] p=0,0081	9,10 % [2,30 %; 15,90 %] p=0,0087	3,50 [1,40; 8,81] p=0,0076
Multivariable Regression ^d	Gesamt- population	17/124 (13,7 %)	NA [NA; NA]	8/174 (4,6 %)	NA [NA; NA]	4,37 [1,41; 13,51] p=0,0104	NA [NA; NA] NA	9,00 % [-6,00 %; 24,00 %] p=0,2334	4,06 [1,30; 12,61] p=0,0155
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	8/78 (10,3 %)	NA [NA; NA]	5/67 (7,5 %)	NA [15,05; NA]	1,42 [0,44; 4,56] p=0,5585	1,37 [0,47; 4,00] p=0,5597	2,80 % [-6,40 %; 12,00 %] p=0,5524	1,83 [0,50; 6,63] p=0,3597
	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	19,13 [2,26; 162,07] p=0,0003	15,70 [2,00; 123,10] p=0,0088	17,70 % [4,90 %; 30,60 %] p=0,0068	15,05 [1,85; 122,56] p=0,0113

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [1,54; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	3,14 [0,37; 26,62] p=0,2837	2,67 [0,44; 16,20] p=0,2866	13,90 % [-15,40 %; 43,20 %] p=0,3533	2,66 [0,37; 18,89] p=0,3282
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	12/71 (16,9 %)	NA [NA; NA]	5/98 (5,1 %)	NA [15,05; NA]	3,78 [1,27; 11,29] p=0,0121	3,31 [1,22; 8,98] p=0,0186	11,80 % [2,10 %; 21,50 %] p=0,0176	4,91 [1,38; 17,45] p=0,0140
	Weiblich	5/53 (9,4 %)	NA [NA; NA]	3/76 (3,9 %)	NA [NA; NA]	2,54 [0,58; 11,10] p=0,2054	2,39 [0,60; 9,57] p=0,2185	5,50 % [-3,50 %; 14,50 %] p=0,2324	2,15 [0,51; 9,02] p=0,2957
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	9/74 (12,2 %)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1,66 [0,48; 5,72] p=0,4186	1,58 [0,51; 4,86] p=0,4240	4,50 % [-5,90 %; 14,90 %] p=0,3990	2,08 [0,56; 7,70] p=0,2724
	II	5/35 (14,3 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	2,28 [0,51; 10,28] p=0,2775	2,10 [0,54; 8,17] p=0,2867	7,50 % [-6,30 %; 21,20 %] p=0,2881	1,68 [0,40; 7,09] p=0,4790

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	III	3/15 (20,0 %)	NA [1,38; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [15,05; NA]	13,75 [1,31; 143,85] p=0,0070	11,20 [1,25; 100,10] p=0,0306	18,20 % [-2,30 %; 38,80 %] p=0,0822	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	8/64 (12,5 %)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4 %)	NA [15,05; NA]	1,11 [0,34; 3,66] p=0,8591	1,10 [0,39; 3,14] p=0,8587	1,10 % [-11,30 %; 13,50 %] p=0,8574	1,30 [0,39; 4,33] p=0,6660
	1	9/60 (15,0 %)	NA [NA; NA]	3/130 (2,3 %)	NA [NA; NA]	7,47 [1,94; 28,71] p=0,0009	6,50 [1,82; 23,15] p=0,0039	12,70 % [3,30 %; 22,10 %] p=0,0081	7,62 [1,85; 31,31] p=0,0049
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 192 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Husten in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	41/124 (33,1 %)	6,11 [6,11; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	13,83 [5,64; 33,89] p<0,0001	9,59 [4,20; 21,88] p<0,0001	29,60 % [20,90 %; 38,30 %] p<0,0001	10,03 [4,16; 24,22] p<0,0001
ATT ^d	Gesamt- population	41/124 (33,1 %)	6,11 [6,11; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [NA; NA]	18,91 [6,85; 52,17] p<0,0001	12,99 [5,01; 33,68] p<0,0001	30,00 % [22,00 %; 39,00 %] p<0,0001	13,02 [4,75; 35,64] p<0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	41/124 (33,1 %)	6,11 [6,11; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	16,75 [5,26; 53,32] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	11,21 [3,82; 32,88] p<0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	22/78 (28,2 %)	6,11 [6,11; NA]	3/67 (4,5 %)	NA [NA; NA]	8,38 [2,38; 29,50] p=0,0002	6,30 [1,97; 20,12] p=0,0019	23,70 % [12,60 %; 34,90 %] p<0,0001	6,53 [1,86; 22,95] p=0,0034
	65 - 75 Jahre	12/37 (32,4 %)	NA [4,14; NA]	3/83 (3,6 %)	NA [NA; NA]	12,80 [3,34; 49,01] p<0,0001	8,97 [2,69; 29,92] p=0,0004	28,80 % [13,20 %; 44,40 %] p=0,0003	8,49 [2,39; 30,14] p=0,0009
	> 75 Jahre	7/9 (77,8 %)	2,40 [0,03; 3,48]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	77,80 % [50,60 %; 100,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	20/71 (28,2 %)	6,11 [6,11; NA]	6/98 (6,1 %)	NA [NA; NA]	6,01 [2,27; 15,93] p<0,0001	4,60 [1,95; 10,87] p=0,0005	22,00 % [10,60 %; 33,50 %] p=0,0002	4,30 [1,67; 11,07] p=0,0025
	Weiblich	21/53 (39,6 %)	NA [2,89; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	39,60 % [26,50 %; 52,80 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Naive Analyse ^c	I	25/74 (33,8 %)	6,11 [NA; NA]	2/52 (3,8 %)	NA [NA; NA]	12,76 [2,87; 56,78] p<0,0001	8,78 [2,17; 35,48] p=0,0023	29,90 % [18,00 %; 41,90 %] p<0,0001	12,13 [2,52; 58,49] p=0,0019
	II	12/35 (34,3 %)	NA [2,79; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	22,43 [2,74; 183,55] p=0,0002	15,09 [2,06; 110,48] p=0,0076	32,00 % [15,70 %; 48,30 %] p=0,0001	13,79 [1,79; 106,25] p=0,0118
	III	4/15 (26,7 %)	NA [1,54; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	9,82 [1,60; 60,41] p=0,0046	7,47 [1,51; 36,94] p=0,0137	23,10 % [0,20 %; 46,00 %] p=0,0481	8,34 [1,52; 45,73] p=0,0146
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	26/64 (40,6 %)	NA [4,21; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [NA; NA]	9,35 [2,62; 33,43] p=0,0001	5,96 [1,92; 18,48] p=0,0020	33,80 % [19,70 %; 48,00 %] p<0,0001	6,21 [1,88; 20,52] p=0,0028
	1	15/60 (25,0 %)	6,11 [6,11; NA]	3/130 (2,3 %)	NA [NA; NA]	14,11 [3,90; 51,03] p<0,0001	10,83 [3,26; 36,01] p=0,0001	22,70 % [11,40 %; 33,90 %] p<0,0001	11,77 [3,20; 43,31] p=0,0002

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 193 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Nasenverstopfung in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt-population	18/124 (14,5 %)	NA [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,50 % [8,30 %; 20,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	9/78 (11,5 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50 % [4,40 %; 18,60 %] p=0,0014	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,90 % [6,30 %; 31,50 %] p=0,0033	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [0,03; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	10/71 (14,1 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,10 % [6,00 %; 22,20 %] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	8/53 (15,1 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,10 % [5,50 %; 24,70 %] p=0,0021	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	11/74 (14,9 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,90 % [6,80 %; 23,00 %] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
	II	6/35 (17,1 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,10 % [4,70 %; 29,60 %] p=0,0071	NA [NA; NA] NA
	III	1/15 (6,7 %)	NA [1,64; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70 % [-6,00 %; 19,30 %] p=0,3006	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	9/64 (14,1 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,10 % [5,50 %; 22,60 %] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
	1	9/60 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,00 % [6,00 %; 24,00 %] p=0,0011	NA [NA; NA] NA
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 194 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Rhinorrhö in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	11/124 (8,9 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	8,37 [1,82; 38,48] p=0,0013	7,72 [1,74; 34,21] p=0,0071	7,70 % [2,50 %; 13,00 %] p=0,0039	7,07 [1,56; 31,90] p=0,0110
ATT ^d	Gesamt- population	11/124 (8,9 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	11,90 [2,03; 69,79] p=0,0060	10,94 [1,93; 62,15] p=0,0070	8,00 % [3,00 %; 13,00 %] p=0,0023	9,76 [1,69; 56,42] p=0,0110
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	11/124 (8,9 %)	NA [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	45,20 [4,05; 504,47] p=0,0020	NA [NA; NA] NA	7,00 % [-12,00 %; 27,00 %] p=0,4483	28,01 [3,40; 230,86] p=0,0020
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	7/78 (9,0 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,00 % [2,60 %; 15,30 %] p=0,0056	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	3/37 (8,1 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	7,24 [0,73; 72,04] p=0,0527	6,73 [0,72; 62,57] p=0,0938	6,90 % [-2,20 %; 16,00 %] p=0,1372	6,36 [0,66; 61,30] p=0,1095
	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [1,45; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	2,88 [0,16; 51,53] p=0,4634	2,67 [0,19; 38,27] p=0,4705	6,90 % [-15,10 %; 29,00 %] p=0,5367	2,65 [0,17; 42,30] p=0,4915
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	4/71 (5,6 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	5,79 [0,63; 52,97] p=0,0815	5,52 [0,63; 48,35] p=0,1228	4,60 % [-1,10 %; 10,30 %] p=0,1139	5,00 [0,56; 44,80] p=0,1502
	Weiblich	7/53 (13,2 %)	NA [NA; NA]	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA]	11,41 [1,36; 95,77] p=0,0061	10,04 [1,27; 79,21] p=0,0286	11,90 % [2,40 %; 21,40 %] p=0,0138	9,35 [1,15; 76,14] p=0,0367
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	8/74 (10,8 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,80 % [3,70 %; 17,90 %] p=0,0027	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	2/35 (5,7 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70 % [-2,00 %; 13,40 %] p=0,1453	NA [NA; NA] NA
	III	1/15 (6,7 %)	NA [3,38; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	3,93 [0,23; 66,79] p=0,3137	3,73 [0,25; 56,26] p=0,3412	4,90 % [-8,20 %; 18,00 %] p=0,4649	3,29 [0,20; 52,90] p=0,4006
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	3/64 (4,7 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,70 % [-0,50 %; 9,90 %] p=0,0760	NA [NA; NA] NA
	1	8/60 (13,3 %)	NA [NA; NA]	2/130 (1,5 %)	NA [NA; NA]	9,85 [2,02; 47,93] p=0,0007	8,67 [1,90; 39,59] p=0,0053	11,80 % [2,90 %; 20,70 %] p=0,0091	7,96 [1,69; 37,55] p=0,0087

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 195 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Hypertonie in der SOC Gefäßerkrankungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	24/124 (19,4 %)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0 %)	NA [NA; NA]	5,73 [2,38; 13,77] p<0,0001	4,81 [2,14; 10,81] p=0,0001	15,30 % [7,80 %; 22,90 %] p<0,0001	5,21 [2,20; 12,35] p=0,0002
ATT ^d	Gesamt- population	24/124 (19,4 %)	NA [NA; NA]	6/174 (3,4 %)	NA [NA; NA]	7,14 [2,77; 18,44] p<0,0001	5,95 [2,45; 14,45] p<0,0001	16,00 % [9,00 %; 23,00 %] p<0,0001	5,91 [2,36; 14,81] p=0,0001
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	24/124 (19,4 %)	NA [NA; NA]	7/174 (4,0 %)	NA [NA; NA]	11,21 [3,30; 38,02] p=0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	8,09 [2,81; 23,32] p=0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	10/78 (12,8 %)	NA [NA; NA]	3/67 (4,5 %)	NA [NA; NA]	3,14 [0,83; 11,92] p=0,0806	2,86 [0,82; 9,98] p=0,0986	8,30 % [-0,60 %; 17,30 %] p=0,0668	2,60 [0,71; 9,45] p=0,1482
	65 - 75 Jahre	11/37 (29,7 %)	NA [2,04; NA]	2/83 (2,4 %)	NA [NA; NA]	17,14 [3,56; 82,37] p<0,0001	12,34 [2,88; 52,91] p=0,0007	27,30 % [12,20 %; 42,40 %] p=0,0004	27,71 [3,58; 214,76] p=0,0015

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [1,15; NA]	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	5,50 [0,74; 40,80] p=0,0790	4,00 [0,79; 20,15] p=0,0929	25,00 % [-7,70 %; 57,70 %] p=0,1343	4,29 [0,71; 25,68] p=0,1111
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	14/71 (19,7 %)	NA [NA; NA]	6/98 (6,1 %)	NA [NA; NA]	3,77 [1,37; 10,36] p=0,0071	3,22 [1,30; 7,97] p=0,0114	13,60 % [3,20 %; 24,00 %] p=0,0104	3,42 [1,27; 9,20] p=0,0149
	Weiblich	10/53 (18,9 %)	NA [NA; NA]	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA]	17,44 [2,16; 140,95] p=0,0005	14,34 [1,89; 108,69] p=0,0100	17,60 % [6,70 %; 28,40 %] p=0,0015	15,03 [1,92; 117,43] p=0,0098
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	13/74 (17,6 %)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9 %)	NA [NA; NA]	10,87 [1,38; 85,93] p=0,0061	9,13 [1,23; 67,69] p=0,0304	15,60 % [6,20 %; 25,10 %] p=0,0012	9,46 [1,24; 72,38] p=0,0304
	II	7/35 (20,0 %)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3 %)	NA [NA; NA]	10,75 [1,25; 92,16] p=0,0099	8,80 [1,14; 68,20] p=0,0374	17,70 % [3,80 %; 31,70 %] p=0,0128	8,63 [1,06; 70,14] p=0,0439

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
	III	4/15 (26,7 %)	NA [1,61; NA]	4/56 (7,1 %)	NA [NA; NA]	4,73 [1,02; 21,85] p=0,0350	3,73 [1,05; 13,21] p=0,0410	19,50 % [-3,80 %; 42,90 %] p=0,1016	4,27 [1,06; 17,21] p=0,0412
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	12/64 (18,8 %)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	4,85 [1,03; 22,86] p=0,0316	4,13 [0,97; 17,53] p=0,0549	14,20 % [2,80 %; 25,60 %] p=0,0144	4,25 [0,95; 19,00] p=0,0581
	1	12/60 (20,0 %)	NA [NA; NA]	5/130 (3,8 %)	NA [NA; NA]	6,25 [2,09; 18,68] p=0,0003	5,20 [1,92; 14,10] p=0,0012	16,20 % [5,50 %; 26,80 %] p=0,0029	6,14 [2,05; 18,45] p=0,0012
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	9/124 (7,3 %)	NA [NA; NA]	4/174 (2,3 %)	NA [NA; NA]	112,22 [4,72; 2670,00] p=0,0035	NA [NA; NA] NA	6,00 % [-14,00 %; 26,00 %] p=0,5551	136,65 [5,88; 3175,00] p=0,0022
ATT ^d	Gesamt- population	9/124 (7,3 %)	NA [NA; NA]	1/174 (0,6 %)	NA [NA; NA]	11,33 [1,66; 77,52] p=0,0134	10,58 [1,59; 70,35] p=0,0147	7,00 % [2,00 %; 11,00 %] p=0,0064	9,55 [1,41; 64,70] p=0,0208

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0</p> <p>b: ITT-Population</p> <p>c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores</p> <p>e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 196 (Anhang 4-G): Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die PT Hypotonie in der SOC Gefäßerkrankungen^a aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Gesamtpopulation									
Naive Analyse ^c	Gesamt- population	21/124 (16,9 %)	8,05 [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	17,53 [4,03; 76,32] p<0,0001	14,73 [3,52; 61,69] p=0,0002	15,80 % [9,00 %; 22,60 %] p<0,0001	54,73 [6,03; 496,81] p=0,0004
ATT ^d	Gesamt- population	21/124 (16,9 %)	8,05 [NA; NA]	0/174 (0,0 %)	NA [5,32; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,00 % [10,00 %; 23,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Multivariable Regression ^e	Gesamt- population	21/124 (16,9 %)	8,05 [NA; NA]	2/174 (1,1 %)	NA [NA; NA]	39,70 [6,71; 234,96] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA % [NA %; NA %] NA	76,83 [8,46; 697,88] p=0,0001
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^c	< 65 Jahre	14/78 (17,9 %)	8,05 [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,90 % [9,40 %; 26,50 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	6/37 (16,2 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	15,87 [1,84; 137,20] p=0,0013	13,46 [1,68; 107,87] p=0,0144	15,00 % [2,90 %; 27,10 %] p=0,0151	18,72 [2,10; 166,53] p=0,0086

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	> 75 Jahre	1/9 (11,1 %)	NA [1,61; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [14,29; NA]	2,88 [0,16; 51,53] p=0,4634	2,67 [0,19; 38,27] p=0,4705	6,90 % [-15,10 %; 29,00 %] p=0,5367	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^c	Männlich	11/71 (15,5 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	17,78 [2,24; 141,25] p=0,0003	15,18 [2,01; 114,94] p=0,0084	14,50 % [5,80 %; 23,10 %] p=0,0010	16,47 [2,09; 129,62] p=0,0078
	Weiblich	10/53 (18,9 %)	8,05 [NA; NA]	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA]	17,44 [2,16; 140,95] p=0,0005	14,34 [1,89; 108,69] p=0,0100	17,60 % [6,70 %; 28,40 %] p=0,0015	NA [NA; NA] NA
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^c	I	11/74 (14,9 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,90 % [6,80 %; 23,00 %] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
	II	6/35 (17,1 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,10 % [4,70 %; 29,60 %] p=0,0071	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Sub- gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	III	4/15 (26,7 %)	8,05 [2,37; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [14,29; NA]	9,82 [1,60; 60,41] p=0,0046	7,47 [1,51; 36,94] p=0,0137	23,10 % [0,20 %; 46,00 %] p=0,0481	22,66 [2,43; 211,16] p=0,0061
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^c	0	5/64 (7,8 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80 % [1,20 %; 14,40 %] p=0,0199	NA [NA; NA] NA
	1	16/60 (26,7 %)	8,05 [NA; NA]	2/130 (1,5 %)	NA [NA; NA]	23,27 [5,14; 105,28] p<0,0001	17,33 [4,12; 73,00] p=0,0001	25,10 % [13,70 %; 36,50 %] p<0,0001	58,04 [6,96; 483,94] p=0,0002

Endpunkt	Sub-gruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: MedDRA-Version 23.0 b: ITT-Population c: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen d: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen; Propensity Scores je Patient berechnet mittels multivariabler Regression unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Confounder als erklärende Variablen; Gewichtung der Vergleichsgruppe (LocoMMotion) mittels IPW basierend auf den Propensity Scores e: OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels eines generalisierten linearen Modells mit entsprechender Link-Funktion, welches die Behandlungsgruppe und Confounder als erklärende Variablen beinhaltet; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Confoundern als erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten

Tabelle 197 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Jegliche Unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	77/78 (98,7 %)	0,26 [0,03; 0,69]	53/67 (79,1 %)	0,95 [0,59; 1,45]	20,34 [2,60; 159,38] p=0,0001	1,25 [1,10; 1,42] p=0,0005	19,60 % [9,60 %; 29,70 %] p=0,0001	2,36 [1,62; 3,45] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	37/37 (100,0 %)	0,03 [0,03; 0,59]	76/83 (91,6 %)	0,49 [0,26; 0,92]	NA [NA; NA] NA	1,09 [1,02; 1,17] p=0,0082	8,40 % [2,50 %; 14,40 %] p=0,0057	1,70 [1,13; 2,56] p=0,0104
	> 75 Jahre	9/9 (100,0 %)	0,03 [0,03; 0,03]	20/24 (83,3 %)	0,76 [0,26; 1,18]	NA [NA; NA] NA	1,20 [1,00; 1,44] p=0,0458	16,70 % [1,80 %; 31,60 %] p=0,0285	3,29 [1,39; 7,79] p=0,0069
Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	71/71 (100,0 %)	0,23 [0,03; 0,59]	85/98 (86,7 %)	0,76 [0,49; 1,02]	NA [NA; NA] NA	1,15 [1,07; 1,25] p=0,0003	13,30 % [6,50 %; 20,00 %] p=0,0001	1,86 [1,34; 2,59] p=0,0002

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	Weiblich	52/53 (98,1 %)	0,03 [0,03; 0,36]	64/76 (84,2 %)	0,54 [0,33; 0,99]	9,75 [1,23; 77,47] p=0,0101	1,17 [1,05; 1,29] p=0,0041	13,90 % [4,90 %; 22,90 %] p=0,0024	2,04 [1,39; 3,00] p=0,0003
Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	73/74 (98,6 %)	0,03 [0,03; 0,62]	41/52 (78,8 %)	0,97 [0,66; 1,74]	19,59 [2,44; 157,17] p=0,0002	1,25 [1,08; 1,44] p=0,0022	19,80 % [8,40 %; 31,20 %] p=0,0007	2,63 [1,72; 4,02] p<0,0001
	II	35/35 (100,0 %)	0,16 [0,03; 0,59]	38/44 (86,4 %)	0,67 [0,43; 1,05]	NA [NA; NA] NA	1,16 [1,03; 1,30] p=0,0144	13,60 % [3,50 %; 23,80 %] p=0,0084	1,55 [0,97; 2,48] p=0,0655
	III	15/15 (100,0 %)	0,10 [0,03; 0,69]	50/56 (89,3 %)	0,49 [0,26; 0,95]	NA [NA; NA] NA	1,12 [1,02; 1,23] p=0,0144	10,70 % [2,60 %; 18,80 %] p=0,0095	1,96 [1,08; 3,57] p=0,0270
Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	63/64 (98,4 %)	0,13 [0,03; 0,89]	37/44 (84,1 %)	0,82 [0,49; 1,84]	11,92 [1,41; 100,72] p=0,0054	1,17 [1,03; 1,34] p=0,0195	14,30 % [3,10 %; 25,60 %] p=0,0123	2,29 [1,46; 3,60] p=0,0003

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	60/60 (100,0 %)	0,03 [0,03; 0,30]	112/130 (86,2 %)	0,66 [0,49; 0,95]	NA [NA; NA] NA	1,16 [1,08; 1,24] p<0,0001	13,80 % [7,90 %; 19,80 %] p<0,0001	2,02 [1,45; 2,80] p<0,0001
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 198 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	48/78 (61,5 %)	2,40 [1,84; 4,47]	23/67 (34,3 %)	NA [5,85; NA]	3,06 [1,55; 6,04] p=0,0011	1,79 [1,23; 2,61] p=0,0023	27,20 % [11,50 %; 42,90 %] p=0,0007	1,85 [1,12; 3,04] p=0,0159
	65 - 75 Jahre	24/37 (64,9 %)	2,27 [1,48; NA]	31/83 (37,3 %)	15,54 [5,36; NA]	3,10 [1,38; 6,95] p=0,0054	1,74 [1,21; 2,50] p=0,0031	27,50 % [8,90 %; 46,10 %] p=0,0037	1,63 [0,95; 2,79] p=0,0738
	> 75 Jahre	6/9 (66,7 %)	2,30 [1,41; NA]	6/24 (25,0 %)	NA [5,32; NA]	6,00 [1,13; 31,73] p=0,0291	2,67 [1,16; 6,13] p=0,0210	41,70 % [6,30 %; 77,00 %] p=0,0208	2,93 [0,94; 9,12] p=0,0639
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	48/71 (67,6 %)	2,37 [1,74; 4,30]	37/98 (37,8 %)	9,27 [5,85; NA]	3,44 [1,81; 6,55] p=0,0001	1,79 [1,32; 2,42] p=0,0001	29,90 % [15,30 %; 44,40 %] p<0,0001	1,77 [1,15; 2,72] p=0,0092
	Weiblich	30/53 (56,6 %)	2,73 [1,84; NA]	23/76 (30,3 %)	NA [7,52; NA]	3,01 [1,45; 6,24] p=0,0029	1,87 [1,24; 2,83] p=0,0031	26,30 % [9,50 %; 43,20 %] p=0,0022	1,95 [1,13; 3,37] p=0,0162

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	41/74 (55,4 %)	3,35 [2,14; NA]	15/52 (28,8 %)	NA [7,52; NA]	3,06 [1,44; 6,52] p=0,0033	1,92 [1,20; 3,08] p=0,0069	26,60 % [9,80 %; 43,30 %] p=0,0019	2,09 [1,15; 3,77] p=0,0149
	II	24/35 (68,6 %)	2,37 [1,71; 4,57]	12/44 (27,3 %)	NA [NA; NA]	5,82 [2,20; 15,42] p=0,0003	2,51 [1,48; 4,28] p=0,0007	41,30 % [21,10 %; 61,50 %] p<0,0001	2,25 [1,12; 4,50] p=0,0220
	III	13/15 (86,7 %)	1,22 [0,69; 1,54]	22/56 (39,3 %)	8,18 [5,36; NA]	10,04 [2,06; 48,88] p=0,0012	2,21 [1,51; 3,23] p<0,0001	47,40 % [25,90 %; 68,80 %] p<0,0001	3,46 [1,72; 6,98] p=0,0005
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	35/64 (54,7 %)	2,89 [1,94; NA]	11/44 (25,0 %)	NA [8,18; NA]	3,62 [1,56; 8,40] p=0,0023	2,19 [1,25; 3,82] p=0,0060	29,70 % [12,00 %; 47,40 %] p=0,0010	2,31 [1,18; 4,56] p=0,0152
	1	43/60 (71,7 %)	2,02 [1,48; 3,84]	49/130 (37,7 %)	15,54 [6,41; NA]	4,18 [2,15; 8,12] p<0,0001	1,90 [1,45; 2,50] p<0,0001	34,00 % [19,90 %; 48,10 %] p<0,0001	1,97 [1,30; 2,97] p=0,0012

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 199 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	73/78 (93,6 %)	1,51 [1,41; 1,64]	37/67 (55,2 %)	4,60 [1,74; 8,31]	11,84 [4,24; 33,03] p<0,0001	1,70 [1,36; 2,12] p<0,0001	38,40 % [25,30 %; 51,50 %] p<0,0001	2,82 [1,83; 4,33] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	36/37 (97,3 %)	1,45 [1,28; 1,51]	52/83 (62,7 %)	3,58 [1,84; 5,36]	21,46 [2,80; 164,42] p<0,0001	1,55 [1,30; 1,85] p<0,0001	34,60 % [23,00 %; 46,30 %] p<0,0001	2,65 [1,67; 4,21] p<0,0001
	> 75 Jahre	9/9 (100,0 %)	1,77 [1,25; 2,50]	12/24 (50,0 %)	8,61 [1,31; NA]	NA [NA; NA] NA	2,00 [1,34; 2,98] p=0,0007	50,00 % [30,00 %; 70,00 %] p<0,0001	2,90 [1,13; 7,47] p=0,0268
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	68/71 (95,8 %)	1,51 [1,38; 1,74]	58/98 (59,2 %)	3,61 [1,84; 7,98]	15,63 [4,59; 53,19] p<0,0001	1,62 [1,36; 1,92] p<0,0001	36,60 % [25,80 %; 47,40 %] p<0,0001	2,65 [1,82; 3,87] p<0,0001
	Weiblich	50/53 (94,3 %)	1,51 [1,38; 1,61]	43/76 (56,6 %)	4,43 [1,91; 8,31]	12,79 [3,66; 44,65] p<0,0001	1,67 [1,35; 2,05] p<0,0001	37,80 % [25,00 %; 50,50 %] p<0,0001	2,91 [1,86; 4,55] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	70/74 (94,6 %)	1,48 [1,38; 1,58]	26/52 (50,0 %)	7,29 [3,06; NA]	17,50 [5,57; 54,99] p<0,0001	1,89 [1,43; 2,50] p<0,0001	44,60 % [30,10 %; 59,10 %] p<0,0001	4,22 [2,57; 6,95] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	II	35/35 (100,0 %)	1,77 [1,41; 1,84]	23/44 (52,3 %)	4,43 [1,41; NA]	NA [NA; NA] NA	1,91 [1,44; 2,54] p<0,0001	47,70 % [33,00 %; 62,50 %] p<0,0001	3,19 [1,78; 5,75] p=0,0001
	III	13/15 (86,7 %)	1,45 [0,76; 2,10]	37/56 (66,1 %)	2,89 [1,02; 7,98]	3,34 [0,68; 16,34] p=0,1233	1,31 [1,00; 1,72] p=0,0516	20,60 % [-0,60 %; 41,80 %] p=0,0570	1,66 [0,86; 3,20] p=0,1272
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	60/64 (93,8 %)	1,51 [1,38; 1,64]	21/44 (47,7 %)	7,29 [2,96; NA]	16,43 [5,09; 53,06] p<0,0001	1,96 [1,43; 2,69] p<0,0001	46,00 % [30,10 %; 61,90 %] p<0,0001	5,03 [2,87; 8,82] p<0,0001
	1	58/60 (96,7 %)	1,51 [1,41; 1,74]	80/130 (61,5 %)	3,06 [1,64; 4,50]	18,13 [4,24; 77,52] p<0,0001	1,57 [1,36; 1,81] p<0,0001	35,10 % [25,60 %; 44,60 %] p<0,0001	2,30 [1,60; 3,30] p<0,0001
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 200 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	64/78 (82,1 %)	0,43 [0,39; 0,46]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	82,10 % [73,50 %; 90,60 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	28/37 (75,7 %)	0,43 [0,39; 0,49]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	75,70 % [61,90 %; 89,50 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	0,39 [0,26; 0,46]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	88,90 % [68,40 %; 100,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	57/71 (80,3 %)	0,43 [0,39; 0,46]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,30 % [71,00 %; 89,50 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	Weiblich	43/53 (81,1 %)	0,39 [0,39; 0,46]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	81,10 % [70,60 %; 91,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	61/74 (82,4 %)	0,43 [0,39; 0,43]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	82,40 % [73,80 %; 91,10 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	II	30/35 (85,7 %)	0,39 [0,39; 0,46]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	85,70 % [74,10 %; 97,30 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	III	9/15 (60,0 %)	0,46 [0,30; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00 % [35,20 %; 84,80 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	54/64 (84,4 %)	0,39 [0,39; 0,43]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	84,40 % [75,50 %; 93,30 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	46/60 (76,7 %)	0,43 [0,39; 0,46]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	76,70 % [66,00 %; 87,40 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 201 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	49/78 (62,8 %)	0,89 [0,43; 3,38]	15/67 (22,4 %)	NA [15,05; NA]	5,86 [2,81; 12,22] p<0,0001	2,81 [1,74; 4,52] p<0,0001	40,40 % [25,80 %; 55,10 %] p<0,0001	4,38 [2,40; 7,97] p<0,0001
	65 - 75 Jahre	21/37 (56,8 %)	2,07 [0,43; NA]	21/83 (25,3 %)	NA [8,48; NA]	3,88 [1,71; 8,77] p=0,0009	2,24 [1,41; 3,57] p=0,0007	31,50 % [13,00 %; 50,00 %] p=0,0009	3,61 [1,93; 6,76] p<0,0001
	> 75 Jahre	8/9 (88,9 %)	0,20 [0,03; 0,46]	8/24 (33,3 %)	NA [1,61; NA]	16,00 [1,69; 151,11] p=0,0051	2,67 [1,45; 4,91] p=0,0017	55,60 % [27,70 %; 83,40 %] p<0,0001	20,83 [4,25; 102,06] p=0,0002
Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	47/71 (66,2 %)	0,56 [0,33; 2,07]	25/98 (25,5 %)	NA [8,61; NA]	5,72 [2,93; 11,17] p<0,0001	2,60 [1,78; 3,78] p<0,0001	40,70 % [26,70 %; 54,70 %] p<0,0001	4,33 [2,62; 7,18] p<0,0001
	Weiblich	31/53 (58,5 %)	1,08 [0,43; NA]	19/76 (25,0 %)	NA [8,48; NA]	4,23 [1,99; 8,98] p=0,0001	2,34 [1,49; 3,67] p=0,0002	33,50 % [17,00 %; 49,90 %] p<0,0001	3,84 [2,11; 6,98] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	42/74 (56,8 %)	1,31 [0,43; NA]	11/52 (21,2 %)	NA [NA; NA]	4,89 [2,18; 10,99] p<0,0001	2,68 [1,53; 4,70] p=0,0006	35,60 % [19,80 %; 51,40 %] p<0,0001	3,62 [1,86; 7,06] p=0,0002
	II	26/35 (74,3 %)	0,46 [0,30; 1,08]	11/44 (25,0 %)	13,21 [5,03; NA]	8,67 [3,13; 24,03] p<0,0001	2,97 [1,72; 5,14] p<0,0001	49,30 % [30,00 %; 68,60 %] p<0,0001	7,03 [3,16; 15,63] p<0,0001
	III	10/15 (66,7 %)	0,36 [0,03; NA]	15/56 (26,8 %)	NA [15,05; NA]	5,47 [1,60; 18,62] p=0,0043	2,49 [1,42; 4,37] p=0,0015	39,90 % [13,40 %; 66,40 %] p=0,0032	5,58 [2,37; 13,15] p<0,0001
Neurotoxizität - Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	40/64 (62,5 %)	1,05 [0,36; 3,48]	13/44 (29,5 %)	NA [8,48; NA]	3,97 [1,75; 9,04] p=0,0008	2,12 [1,29; 3,47] p=0,0030	33,00 % [15,00 %; 50,90 %] p=0,0003	3,60 [1,84; 7,04] p=0,0002
	1	38/60 (63,3 %)	0,51 [0,30; 2,07]	31/130 (23,8 %)	NA [13,21; NA]	5,52 [2,85; 10,70] p<0,0001	2,66 [1,85; 3,82] p<0,0001	39,50 % [25,30 %; 53,70 %] p<0,0001	4,54 [2,77; 7,42] p<0,0001

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)									

Tabelle 202 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	10/78 (12,8 %)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0 %)	NA [16,72; NA]	4,78 [1,01; 22,65] p=0,0327	4,29 [0,97; 18,92] p=0,0540	9,80 % [1,40 %; 18,30 %] p=0,0228	0,60 [0,11; 3,31] p=0,5626

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik	65 - 75 Jahre	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	8/83 (9,6 %)	28,22 [13,40; NA]	1,47 [0,45; 4,82] p=0,5299	1,40 [0,49; 4,00] p=0,5274	3,90 % [-8,80 %; 16,60 %] p=0,5503	0,28 [0,08; 1,01] p=0,0516
	> 75 Jahre	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070	NA [NA; NA] p=0,9978
Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	10/71 (14,1 %)	NA [29,01; NA]	8/98 (8,2 %)	NA [16,72; NA]	1,84 [0,69; 4,94] p=0,2195	1,73 [0,72; 4,15] p=0,2234	5,90 % [-3,80 %; 15,70 %] p=0,2334	0,42 [0,14; 1,23] p=0,1128
	Weiblich	5/53 (9,4 %)	NA [NA; NA]	3/76 (3,9 %)	28,22 [NA; NA]	2,54 [0,58; 11,10] p=0,2054	2,39 [0,60; 9,57] p=0,2185	5,50 % [-3,50 %; 14,50 %] p=0,2324	0,18 [0,04; 0,93] p=0,0404
Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	9/74 (12,2 %)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5 %)	NA [16,72; NA]	1,06 [0,35; 3,19] p=0,9156	1,05 [0,40; 2,78] p=0,9153	0,60 % [-10,80 %; 12,10 %] p=0,9149	0,19 [0,05; 0,69] p=0,0113

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	II	6/35 (17,1 %)	NA [27,96; NA]	2/44 (4,5 %)	28,22 [9,07; NA]	4,34 [0,82; 23,05] p=0,0670	3,77 [0,81; 17,55] p=0,0906	12,60 % [-1,30 %; 26,50 %] p=0,0761	0,76 [0,14; 4,30] p=0,7596
	III	0/15 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [10,28; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80 % [-5,30 %; 1,70 %] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9985
Sekundärmalignome - Jegliche Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	4/64 (6,3 %)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8 %)	NA [13,40; NA]	0,91 [0,19; 4,29] p=0,9066	0,92 [0,22; 3,90] p=0,9062	-0,60 % [-10,10 %; 9,00 %] p=0,9069	0,34 [0,07; 1,64] p=0,1808
	1	11/60 (18,3 %)	NA [29,01; NA]	8/130 (6,2 %)	28,22 [16,72; NA]	3,42 [1,30; 9,02] p=0,0095	2,98 [1,26; 7,03] p=0,0126	12,20 % [1,60 %; 22,80 %] p=0,0247	0,38 [0,12; 1,19] p=0,0969
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Tabelle 203 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt Analyse- methodik	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	15/78 (19,2 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,20 % [10,50 %; 28,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	65 - 75 Jahre	3/37 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,10 % [-0,70 %; 16,90 %] p=0,0708	NA [NA; NA] NA
	> 75 Jahre	3/9 (33,3 %)	NA [0,26; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339	NA [NA; NA] NA
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	14/71 (19,7 %)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,70 % [10,50 %; 29,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	Weiblich	7/53 (13,2 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,20 % [4,10 %; 22,30 %] p=0,0045	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ISS-Stadium									
Naive Analyse ^b	I	12/74 (16,2 %)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,20 % [7,80 %; 24,60 %] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
	II	7/35 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [6,70 %; 33,30 %] p=0,0031	NA [NA; NA] NA
	III	2/15 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [-3,90 %; 30,50 %] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
Zytokin-Freisetzungssyndrom - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	14/64 (21,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,90 % [11,70 %; 32,00 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
	1	7/60 (11,7 %)	NA [NA; NA]	0/130 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,70 % [3,50 %; 19,80 %] p=0,0049	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse-methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

Tabelle 204 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Neurotoxizität - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocomMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Neurotoxizität - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Alter									
Naive Analyse ^b	< 65 Jahre	12/78 (15,4 %)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40 % [7,40 %; 23,40 %] p=0,0002	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik	65 - 75 Jahre	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	1/83 (1,2 %)	NA [NA; NA]	19,13 [2,26; 162,07] p=0,0003	15,70 [2,00; 123,10] p=0,0088	17,70 % [4,90 %; 30,60 %] p=0,0068	16,98 [2,09; 138,03] p=0,0081
	> 75 Jahre	2/9 (22,2 %)	NA [0,39; NA]	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088	NA [NA; NA] NA
Neurotoxizität - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	14/71 (19,7 %)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	23,82 [3,05; 185,99] p<0,0001	19,32 [2,60; 143,59] p=0,0038	18,70 % [9,20 %; 28,20 %] p=0,0001	19,81 [2,60; 150,68] p=0,0039
	Weiblich	7/53 (13,2 %)	NA [NA; NA]	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,20 % [4,10 %; 22,30 %] p=0,0045	NA [NA; NA] NA
Neurotoxizität - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	10/64 (15,6 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,60 % [6,70 %; 24,50 %] p=0,0006	NA [NA; NA] NA

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analysemethodik	1	11/60 (18,3 %)	NA [NA; NA]	1/130 (0,8 %)	NA [NA; NA]	28,96 [3,64; 230,27] p<0,0001	23,83 [3,15; 180,41] p=0,0021	17,60 % [7,70 %; 27,50 %] p=0,0005	23,35 [3,01; 180,92] p=0,0026

a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Tabelle 205 (Anhang 4-G): Ergebnisse für Neurotoxizität - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. Zeit bis zu deren Eintreten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien; Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Neurotoxizität - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht									
Naive Analyse ^b	Männlich	11/71 (15,5 %)	8,31 [NA; NA]	2/98 (2,0 %)	NA [NA; NA]	8,80 [1,89; 41,08] p=0,0012	7,59 [1,74; 33,19] p=0,0071	13,50 % [4,60 %; 22,30 %] p=0,0030	11,46 [2,16; 60,95] p=0,0042
	Weiblich	5/53 (9,4 %)	NA [NA; NA]	2/76 (2,6 %)	NA [NA; NA]	3,85 [0,72; 20,67] p=0,0946	3,58 [0,72; 17,79] p=0,1182	6,80 % [-1,90 %; 15,50 %] p=0,1234	3,35 [0,65; 17,27] p=0,1494
Neurotoxizität - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-Performance-Status									
Naive Analyse ^b	0	7/64 (10,9 %)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,90 % [3,30 %; 18,60 %] p=0,0051	NA [NA; NA] NA
	1	9/60 (15,0 %)	8,31 [8,31; NA]	4/130 (3,1 %)	NA [NA; NA]	5,56 [1,64; 18,86] p=0,0025	4,88 [1,56; 15,20] p=0,0063	11,90 % [2,40 %; 21,40 %] p=0,0140	5,53 [1,63; 18,77] p=0,0061

Endpunkt	Subgruppe	Ciltacel		Patientenindividuelle Therapie		Ciltacel vs. Patientenindividuelle Therapie			
		Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	HR [95 %-KI] p-Wert
Analyse- methodik									
<p>a: 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; HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger erklärenden Variablen</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)</p>									

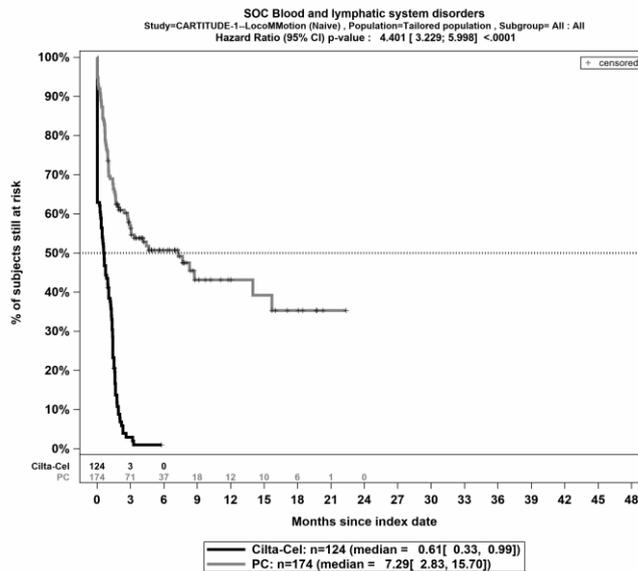
Anhang 4-H: Kaplan-Meier-Kurven zu unerwünschten Ereignissen (SOC und PT)

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier-Kurven zu allen unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT (signifikant und nicht signifikant) dargestellt.

SOC - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

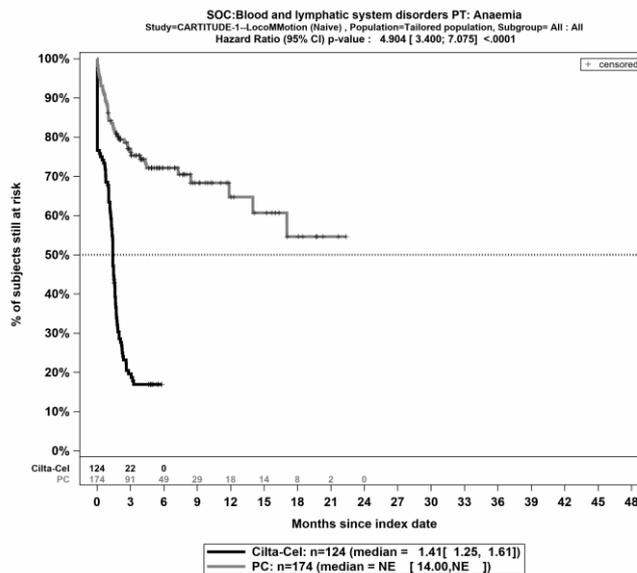
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



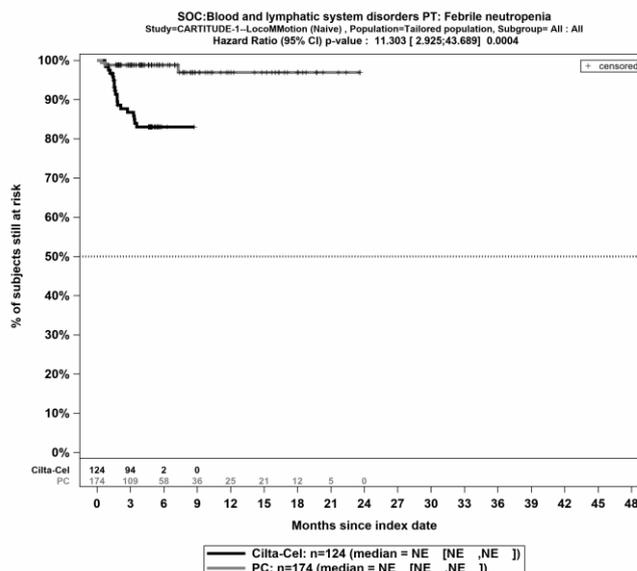
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



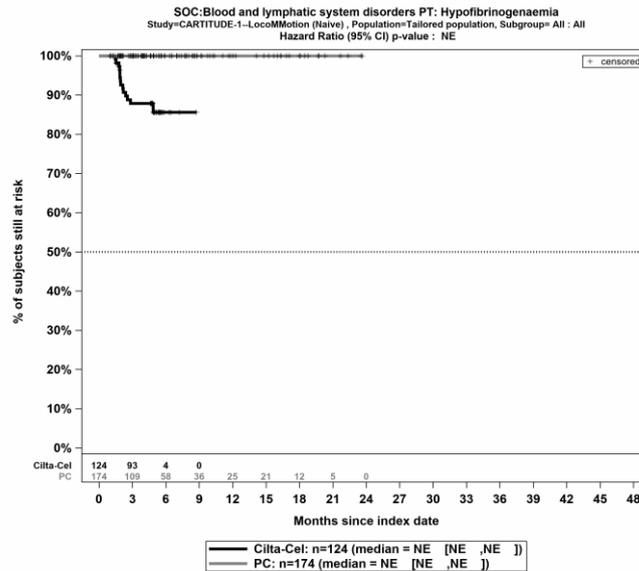
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Anämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



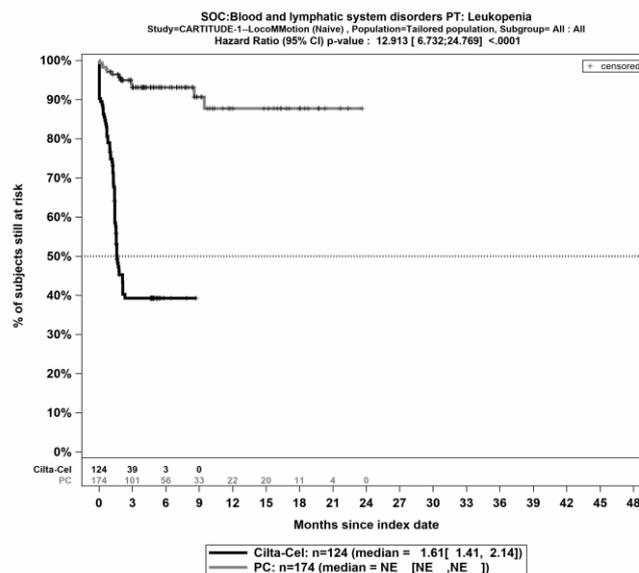
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Febrile Neutropenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



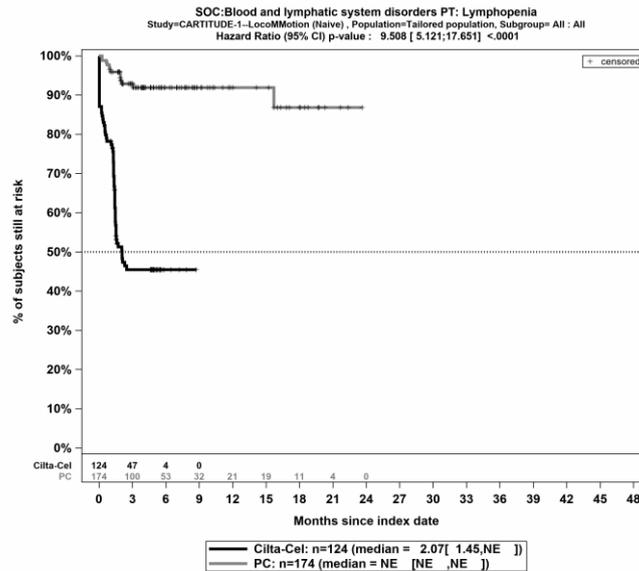
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Hypofibrinogenämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



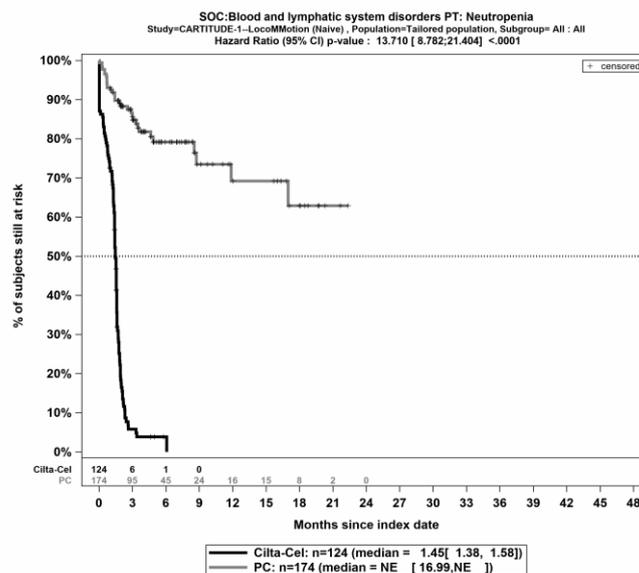
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Leukopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



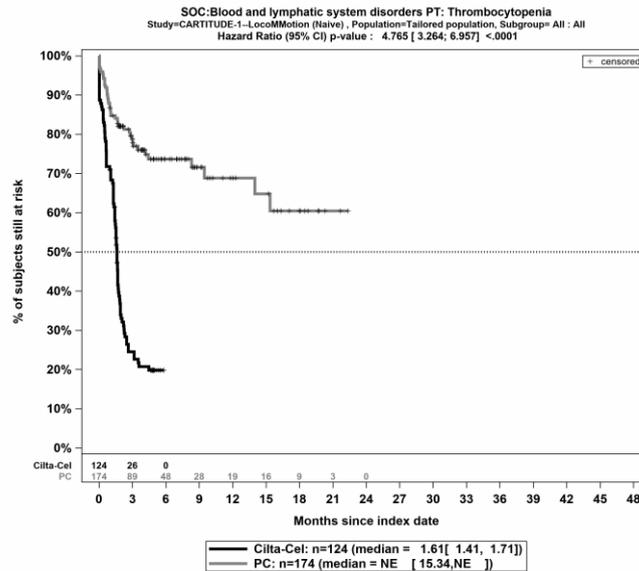
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Lymphopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

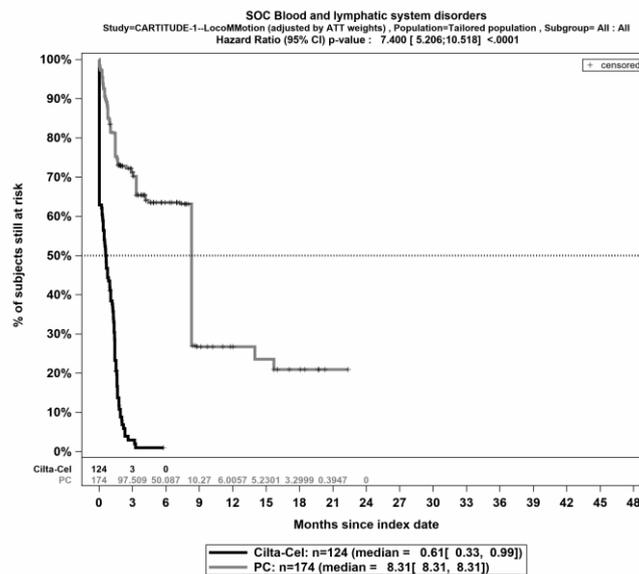
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Neutropenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

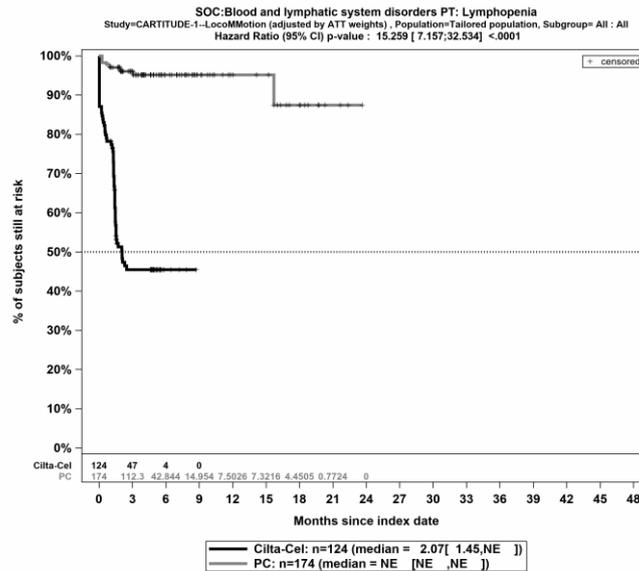
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Thrombozytopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



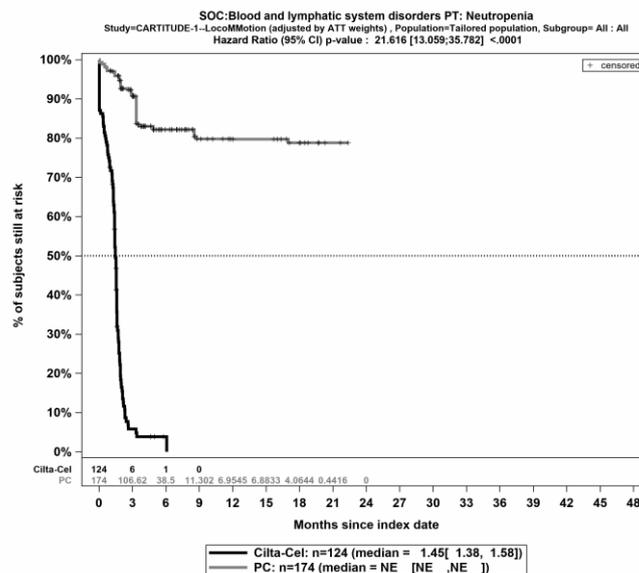
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



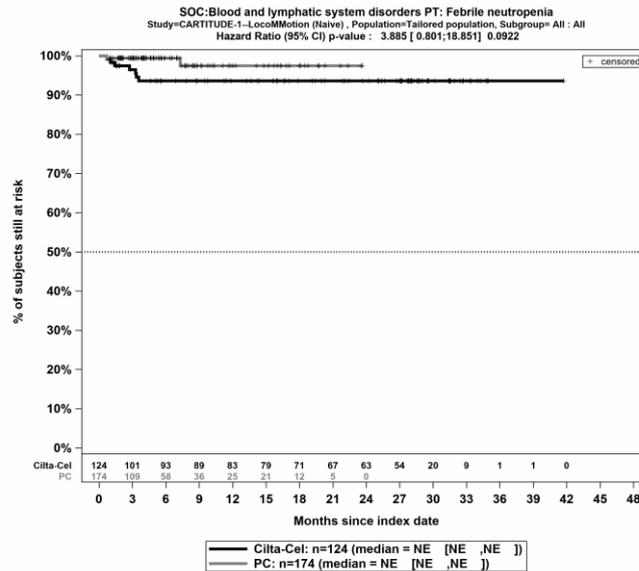
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Lymphopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

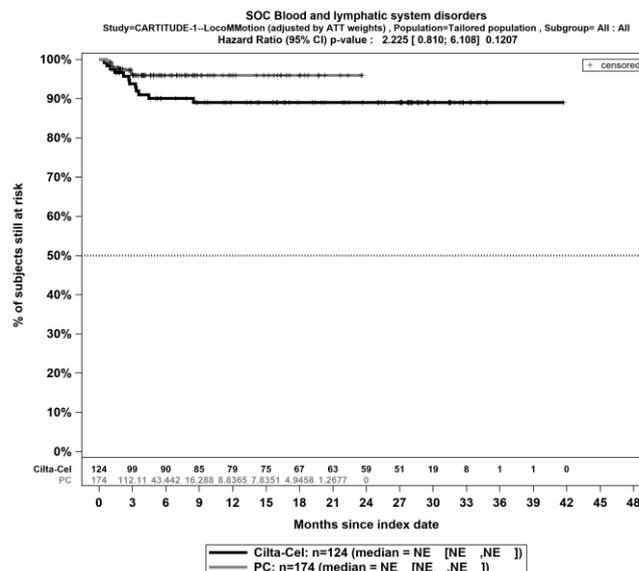
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Neutropenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

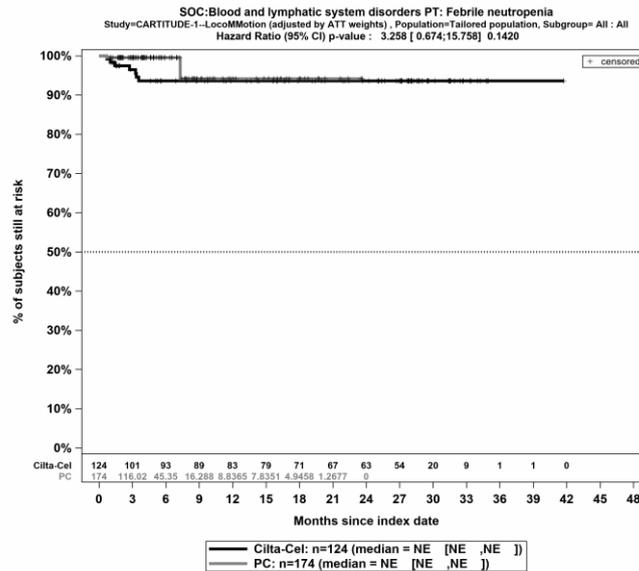
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Febrile Neutropenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

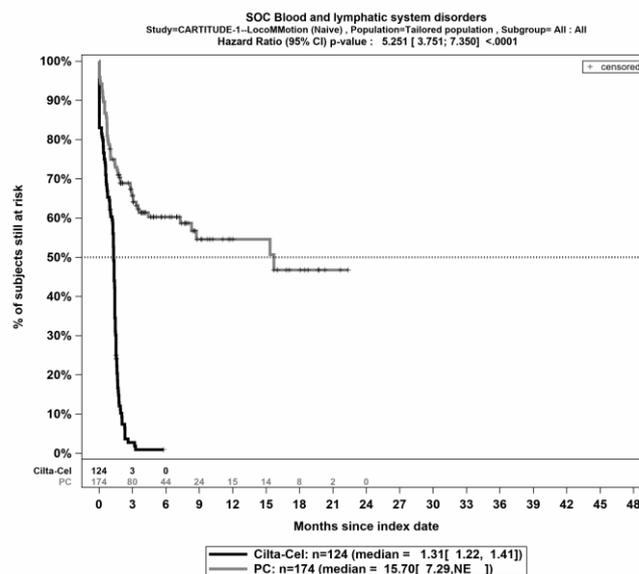


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Febrile Neutropenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

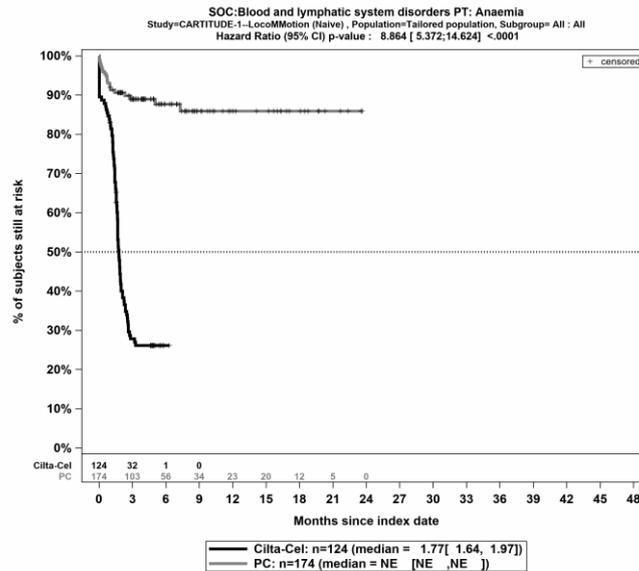
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



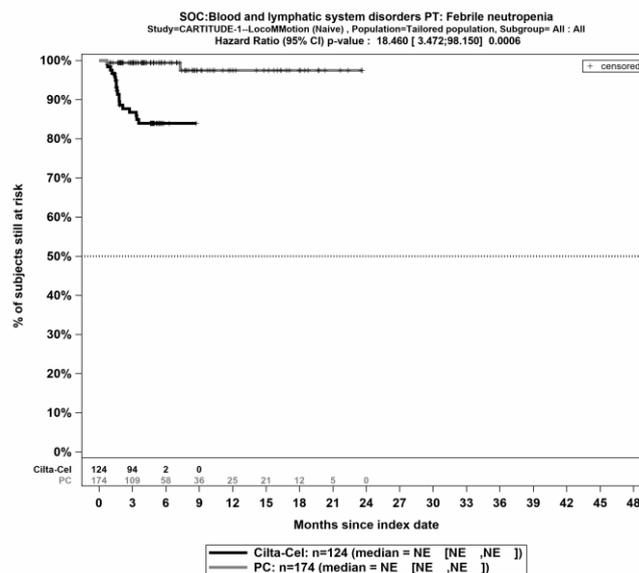
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



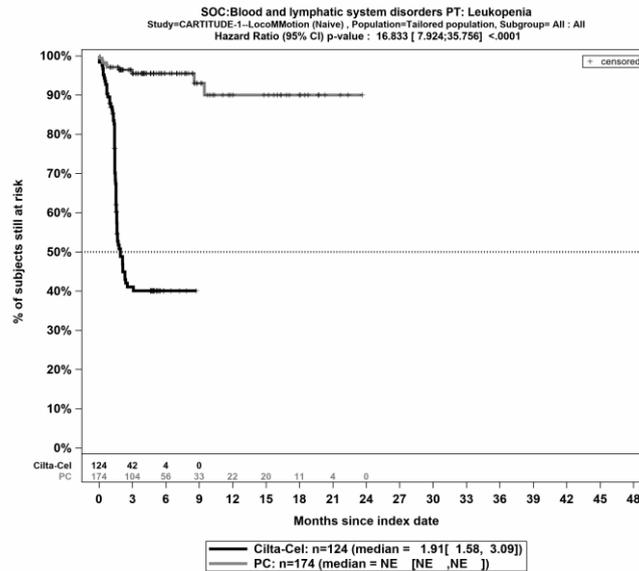
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Anämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



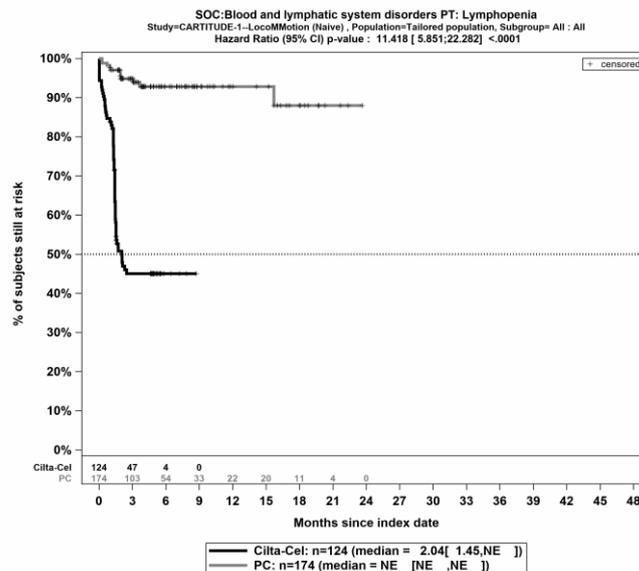
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Febrile Neutropenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



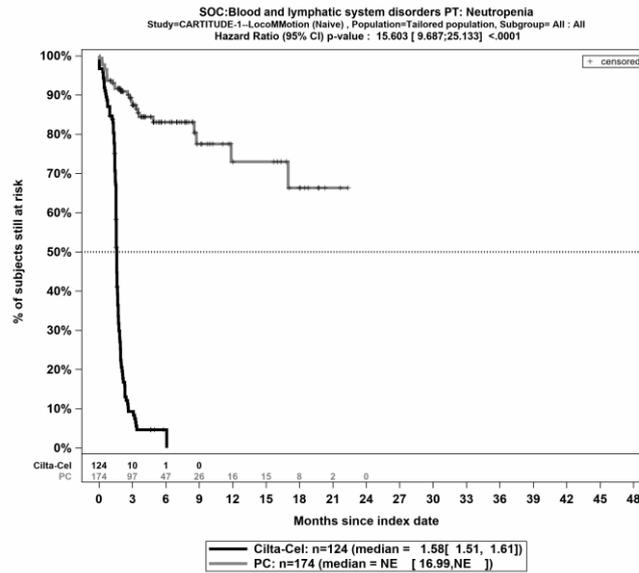
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Leukopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



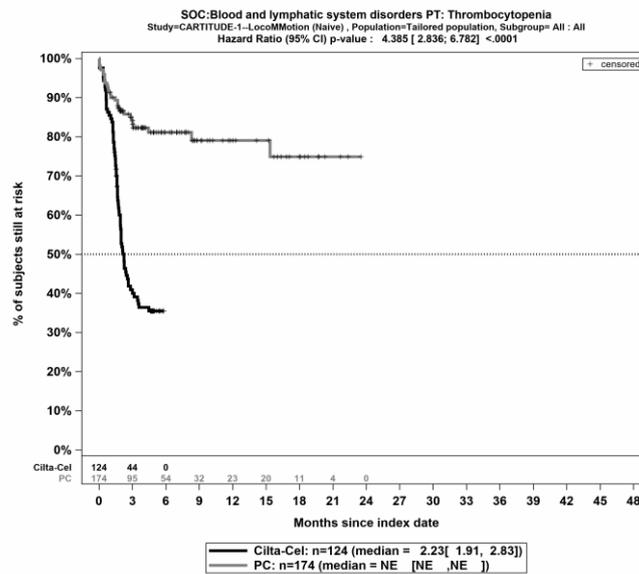
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Lymphopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



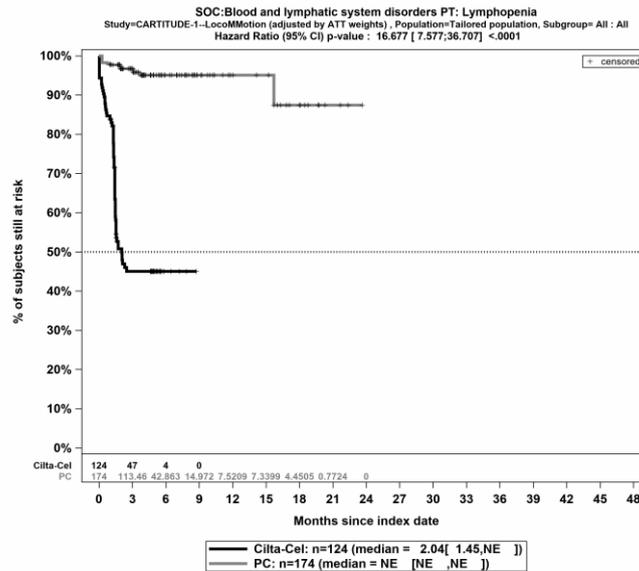
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Neutropenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



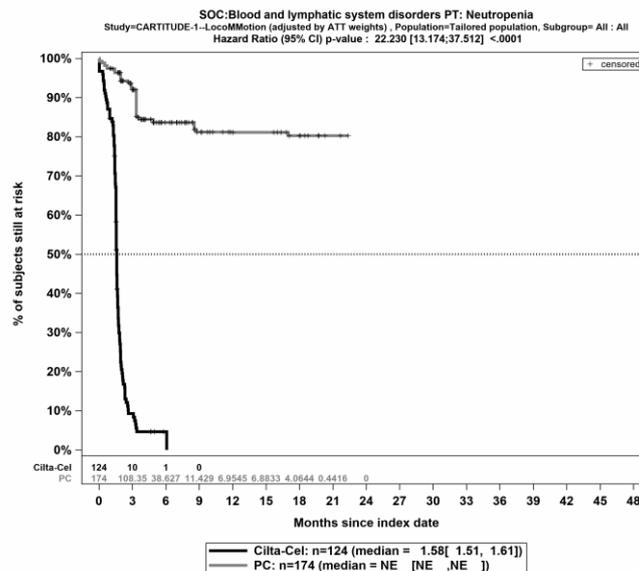
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Thrombozytopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



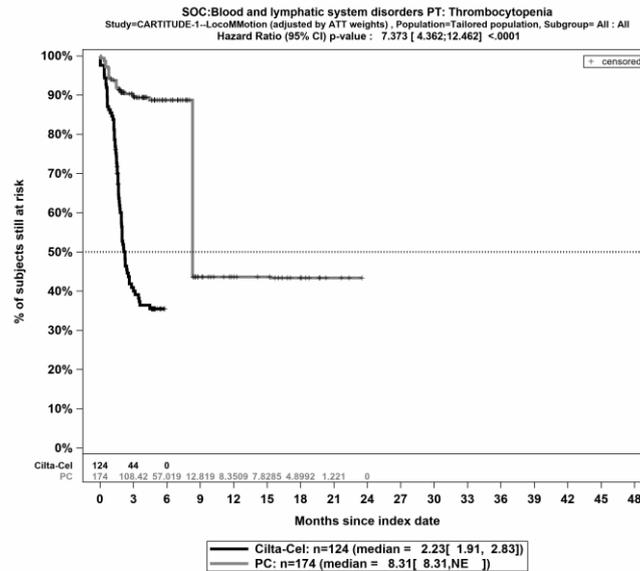
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Lymphopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* - PT *Neutropenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



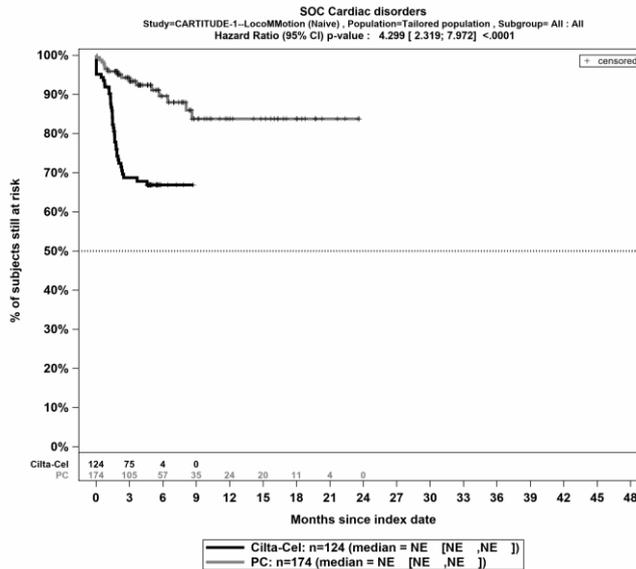
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detailldarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT Thrombozytopenie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

SOC - Herzerkrankungen

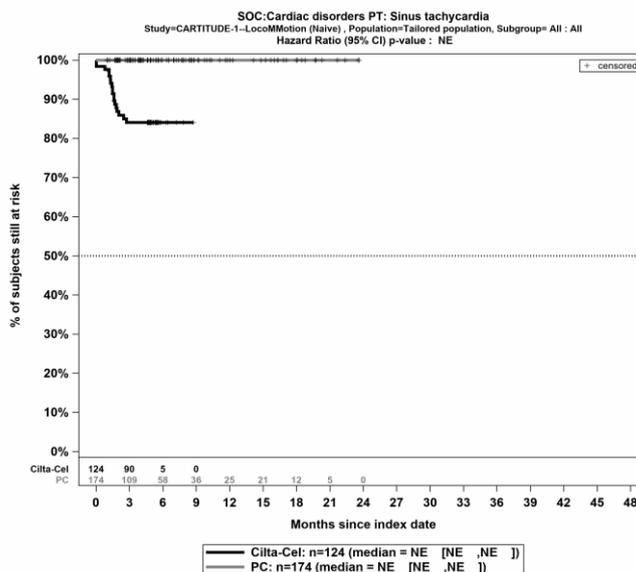
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

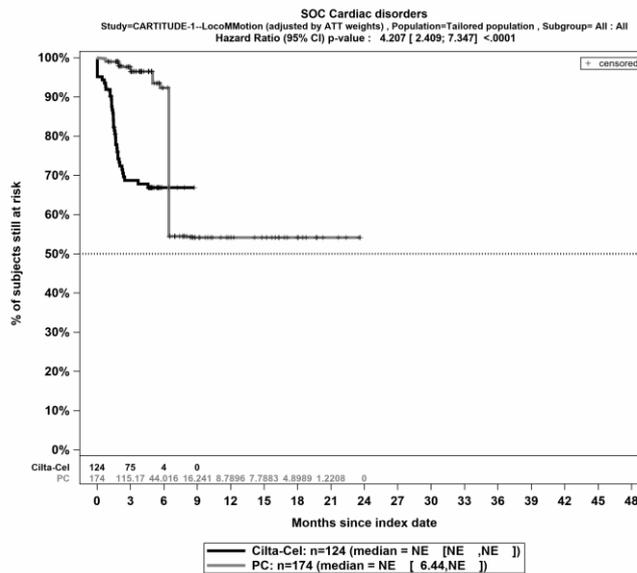
Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Herzerkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

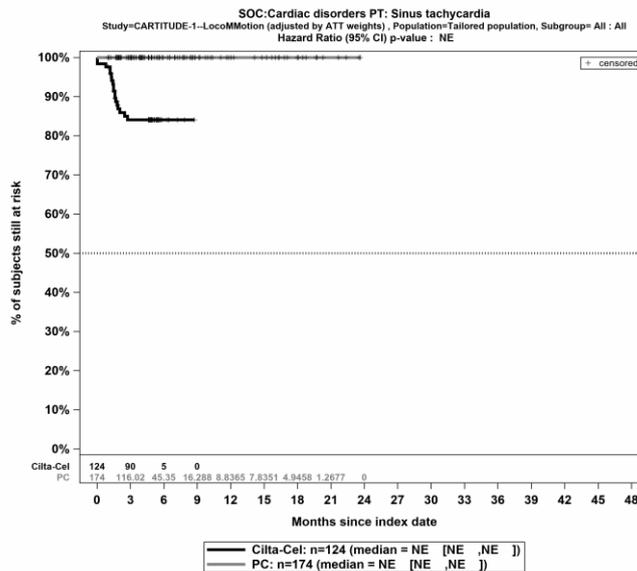
Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Herzerkrankungen - PT Sinustachykardie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Herzerkrankungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

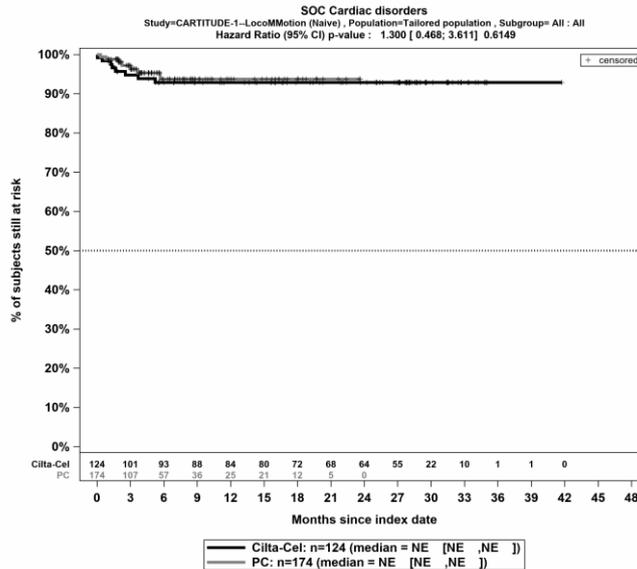


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Herzerkrankungen - PT Sinustachykardie für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

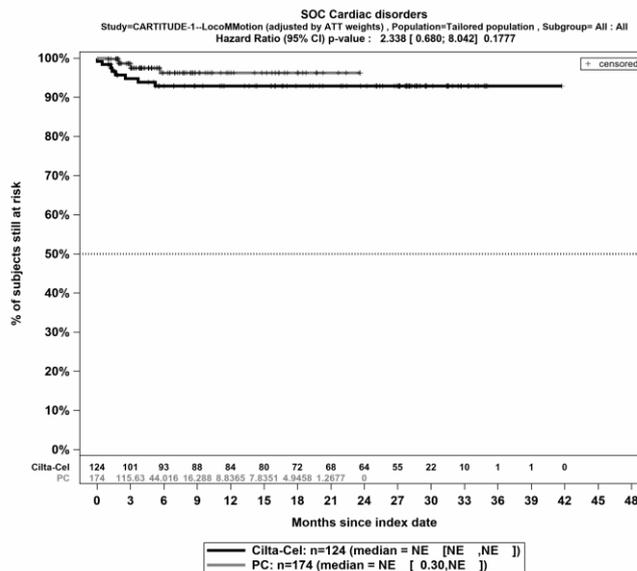
Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Herzkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT

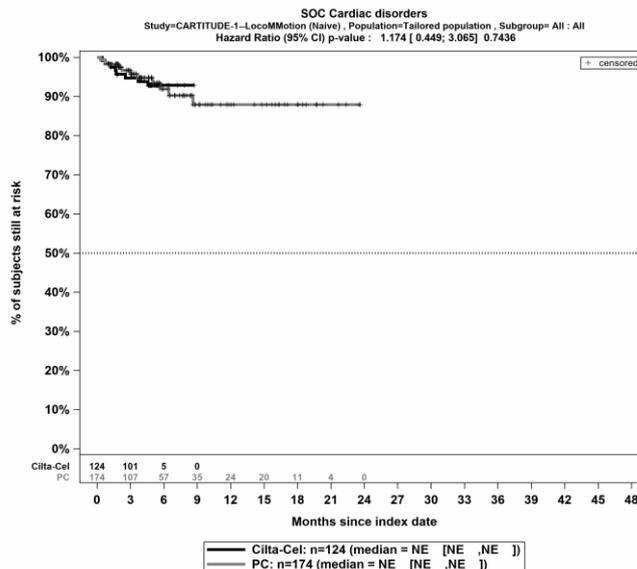


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Herzkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT

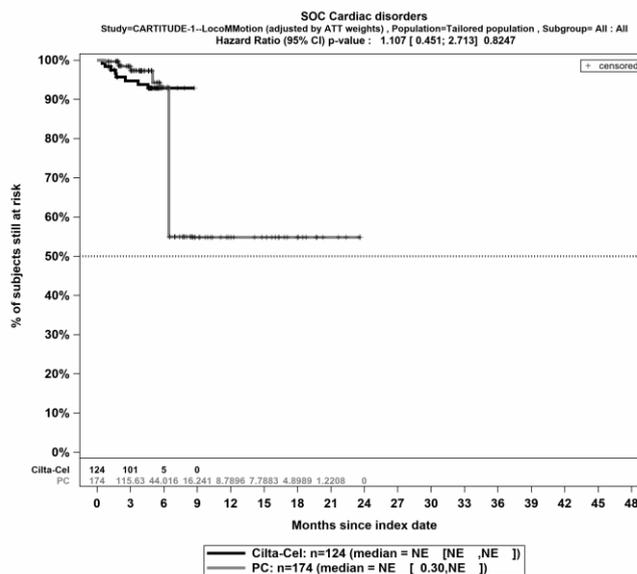
Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Herzerkrankungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



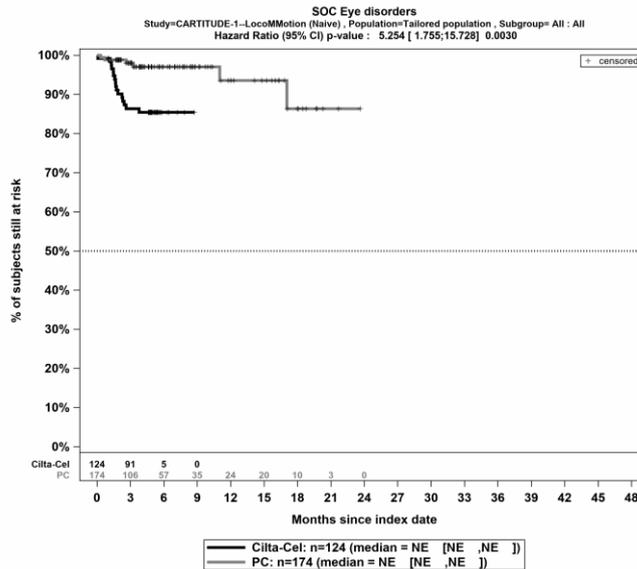
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Herzerkrankungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

SOC - Augenerkrankungen

Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

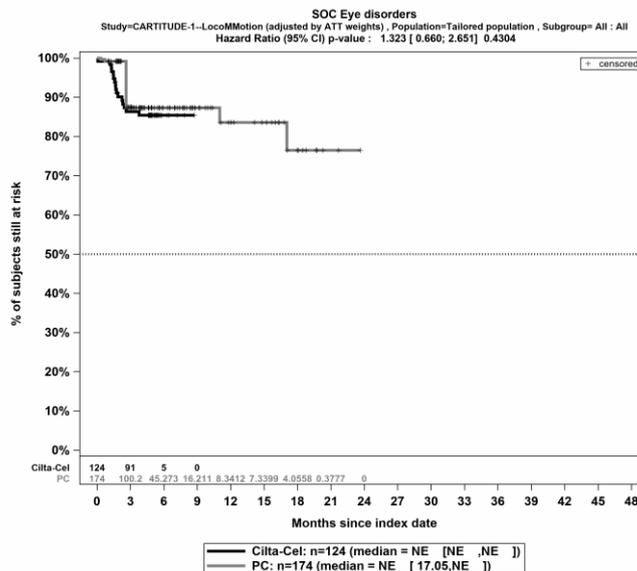
Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Augenerkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



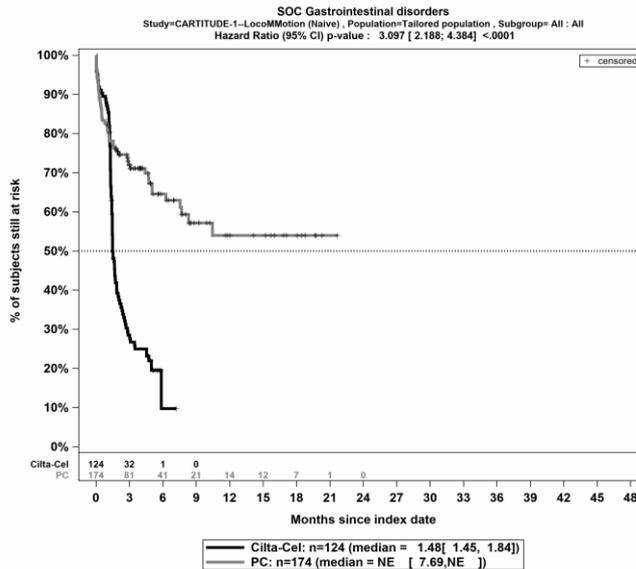
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Augenerkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

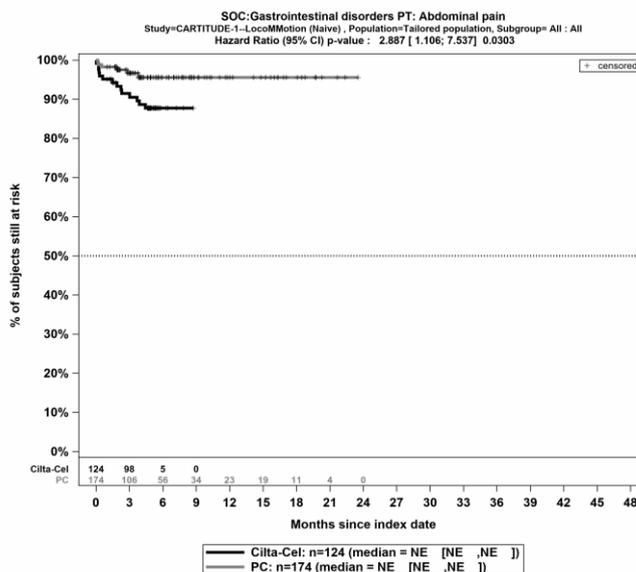
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



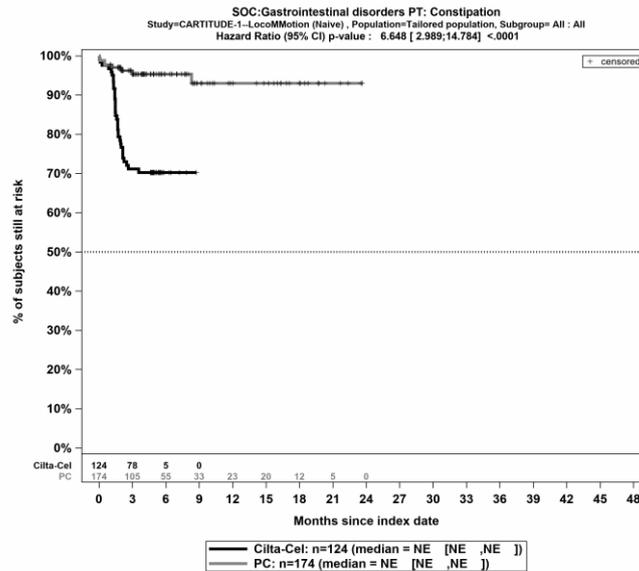
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



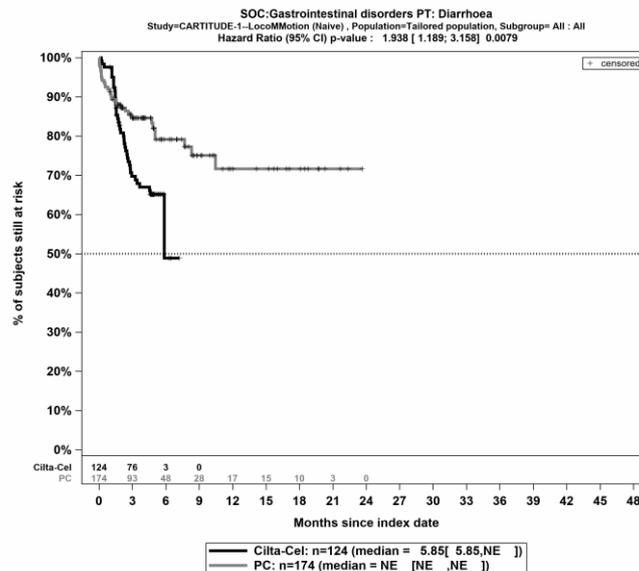
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT Abdominalschmerz* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



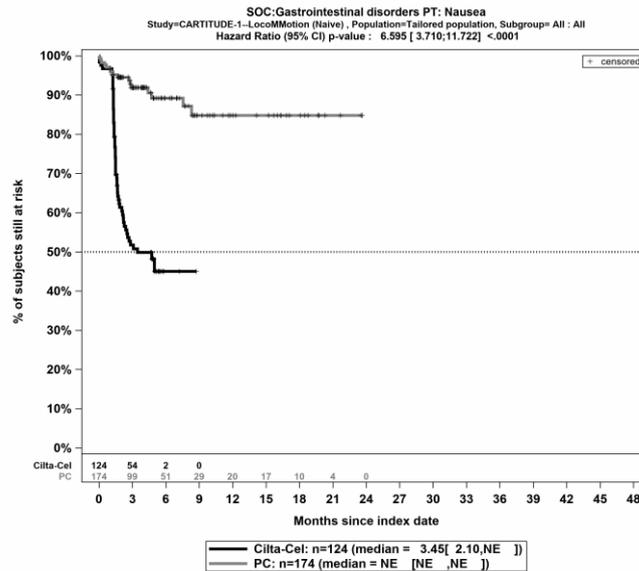
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT Obstipation* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



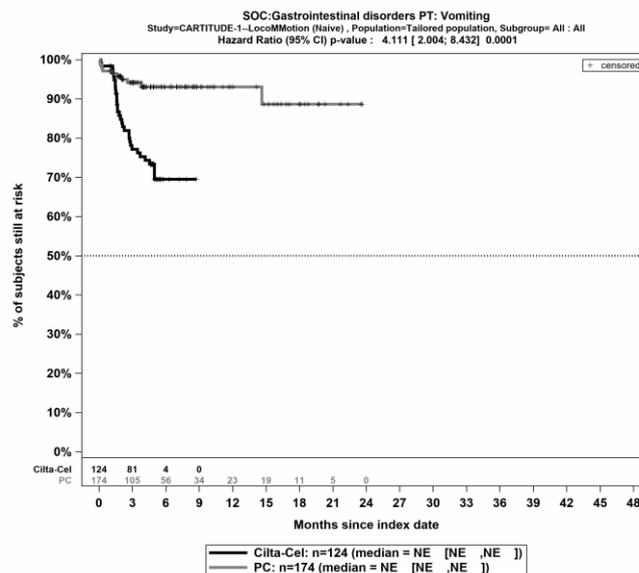
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT Diarrhö* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

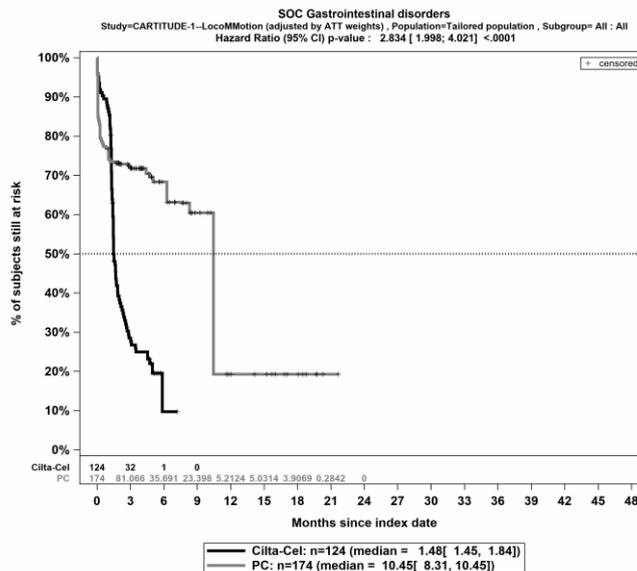
Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT Übelkeit für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

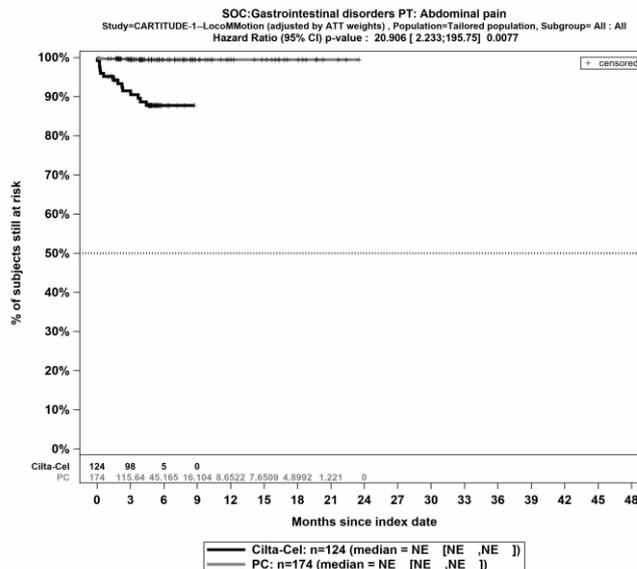
Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT Erbrechen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



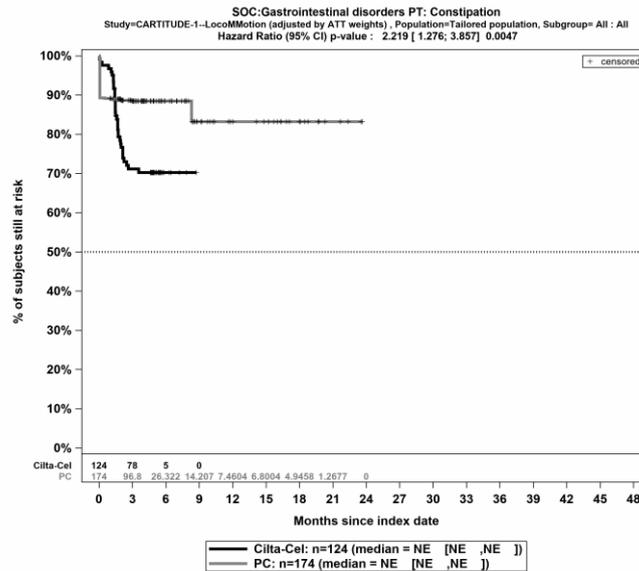
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



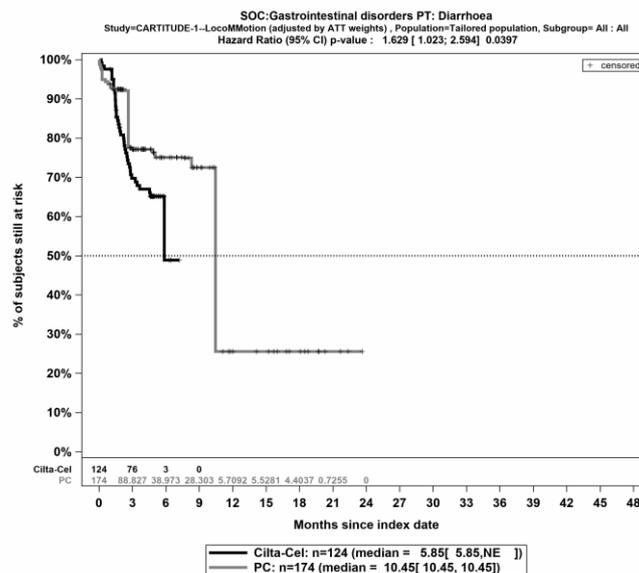
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT Abdominalschmerz* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT Obstipation* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

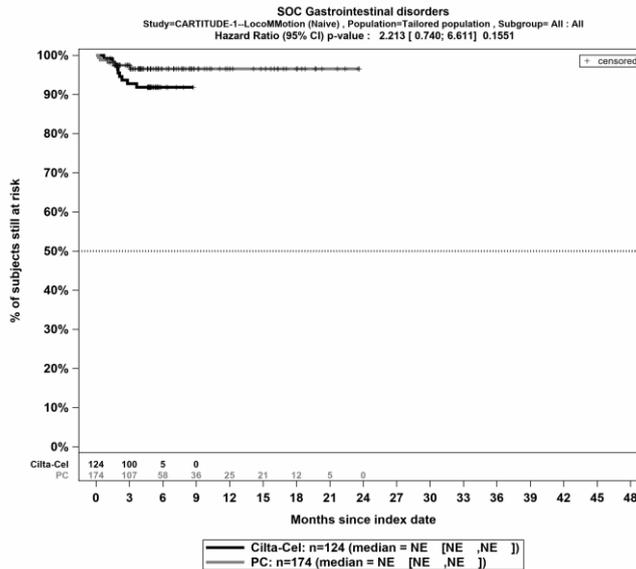


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT Diarrhö* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT

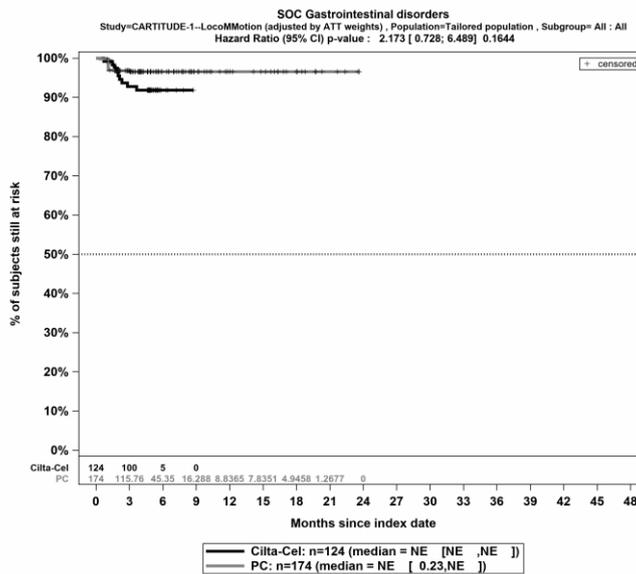
Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse

ATT



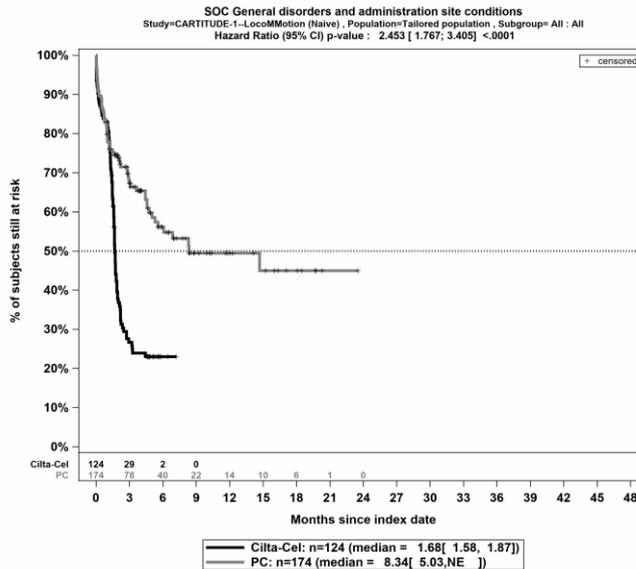
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

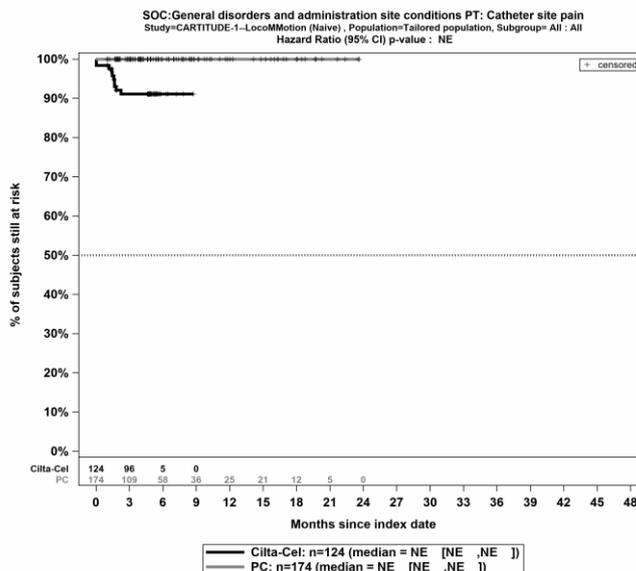
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



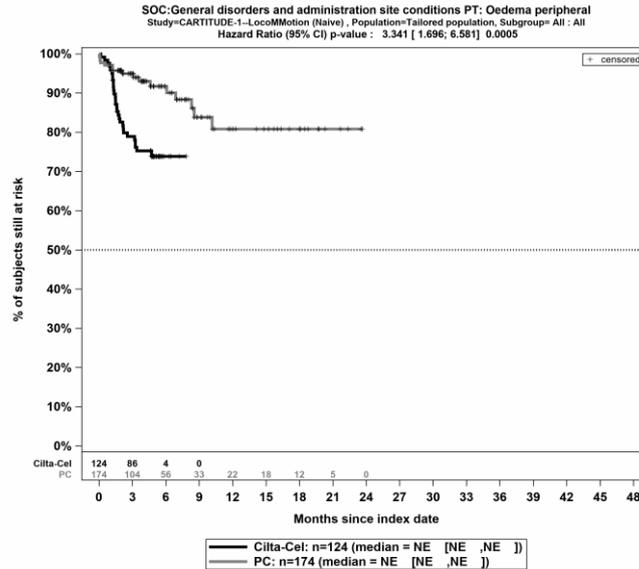
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



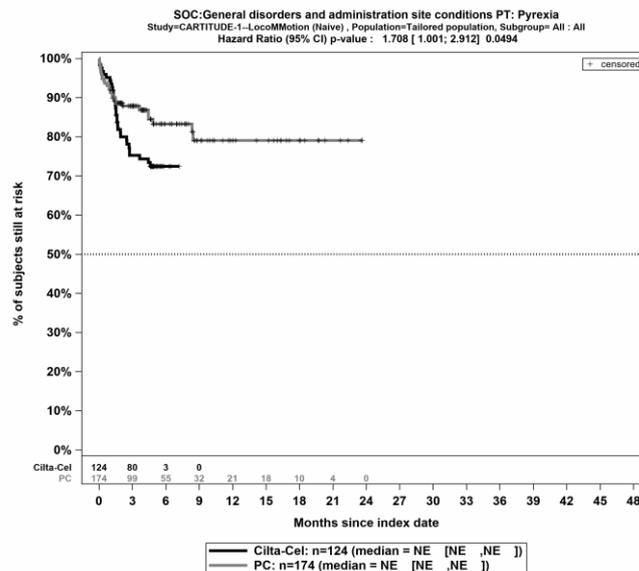
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* - PT *Schmerzen an der Katheterstelle* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

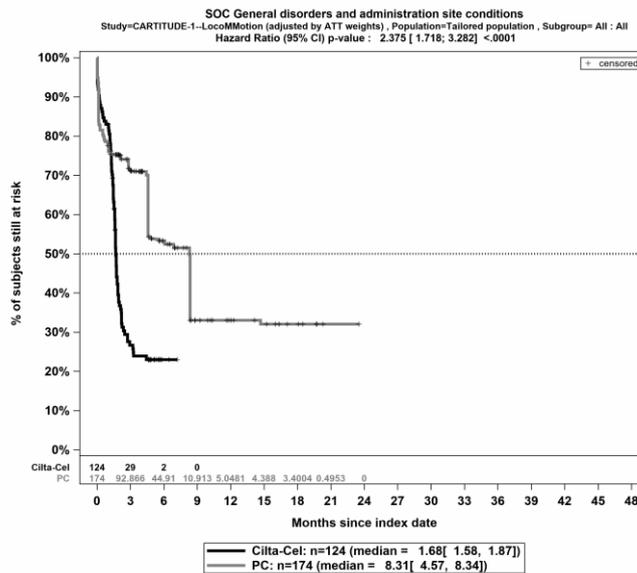
Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* - PT *Ödem peripher* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

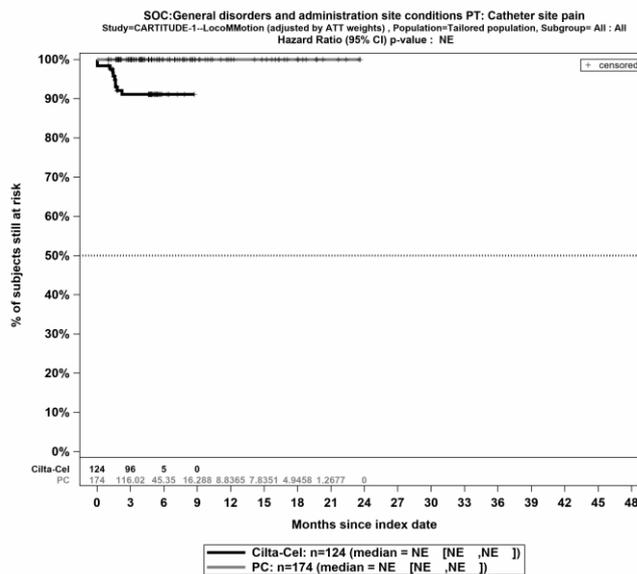
Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* - PT *Fieber* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



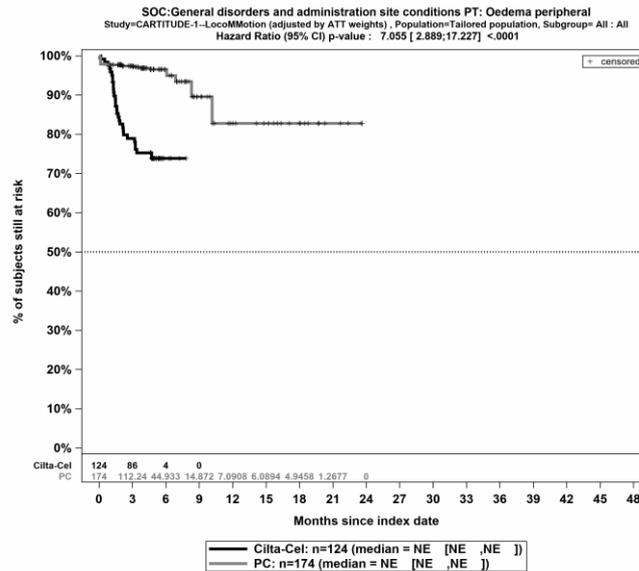
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



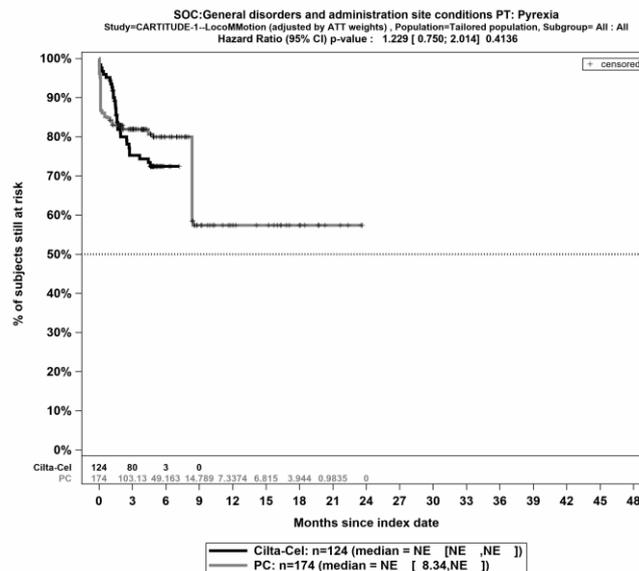
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* - PT *Schmerzen an der Katheterstelle* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* - PT *Ödem peripher* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

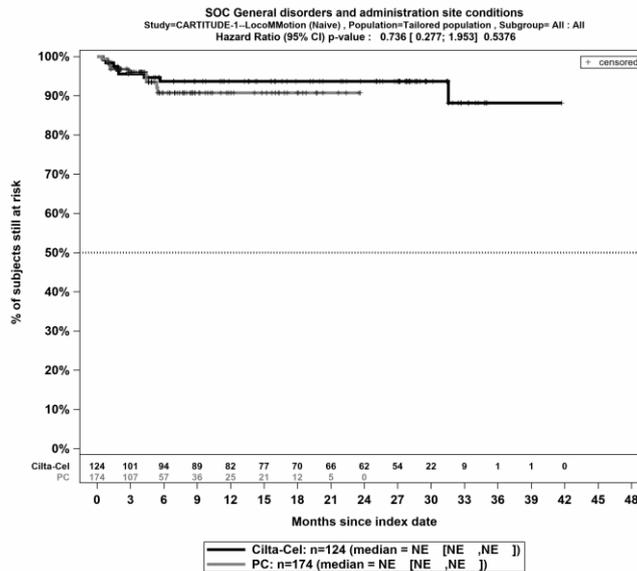


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* - PT *Fieber* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

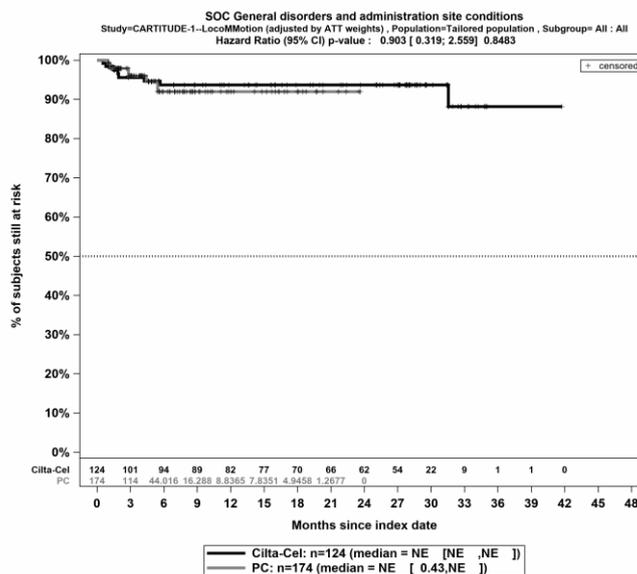
Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT

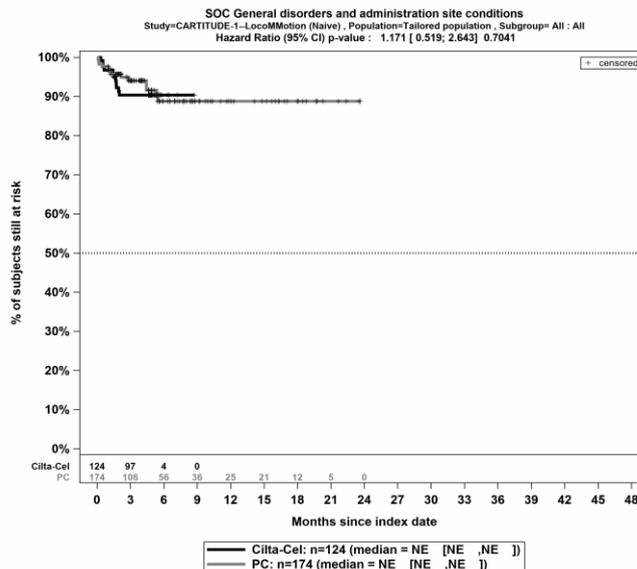


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

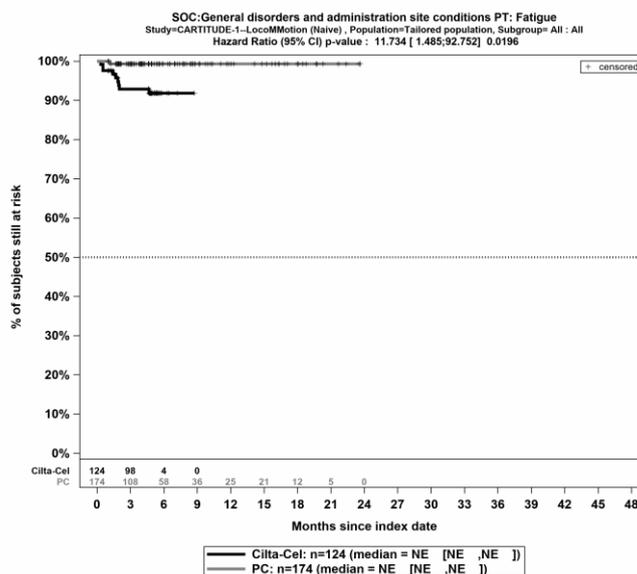
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

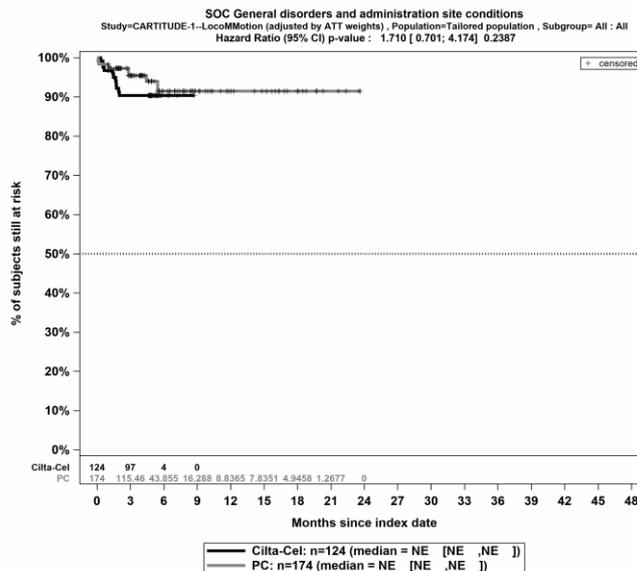
Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

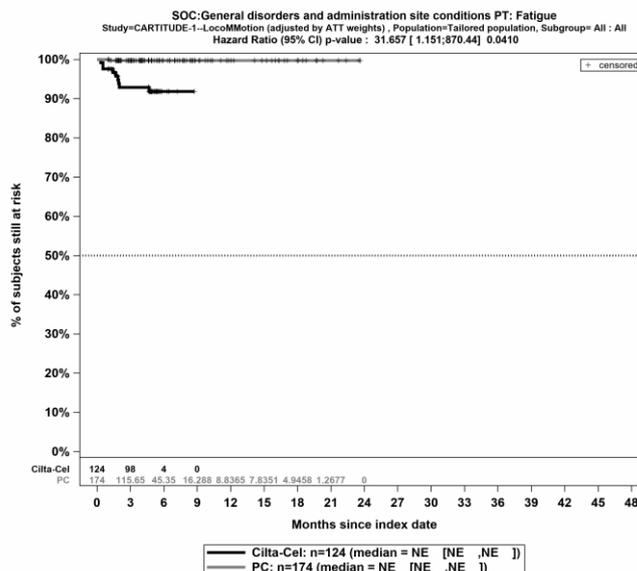
Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* - PT *Ermüdung* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



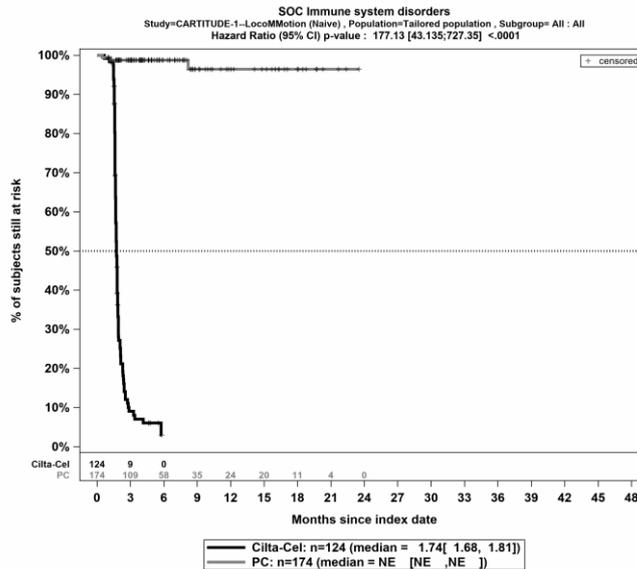
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT Ermüdung für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

SOC - Erkrankungen des Immunsystems

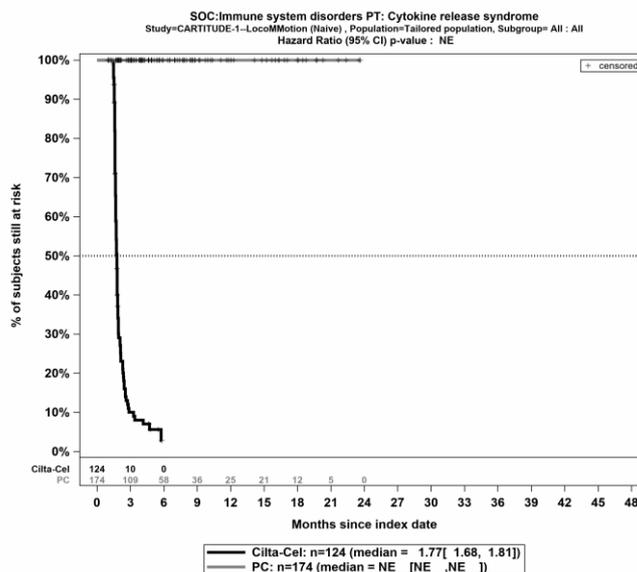
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



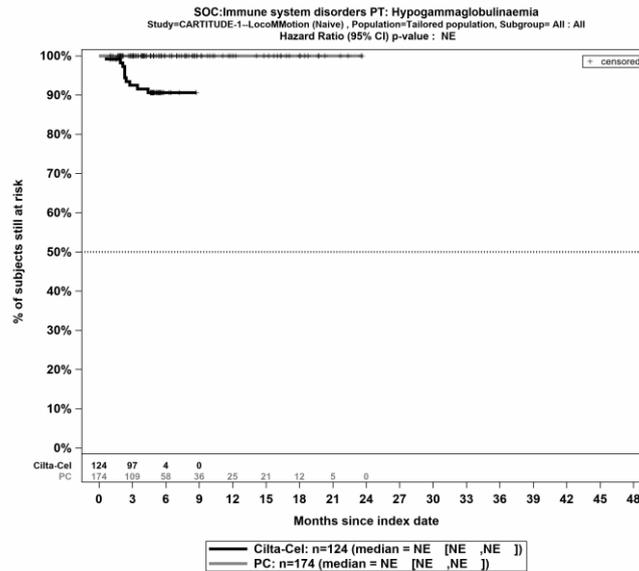
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

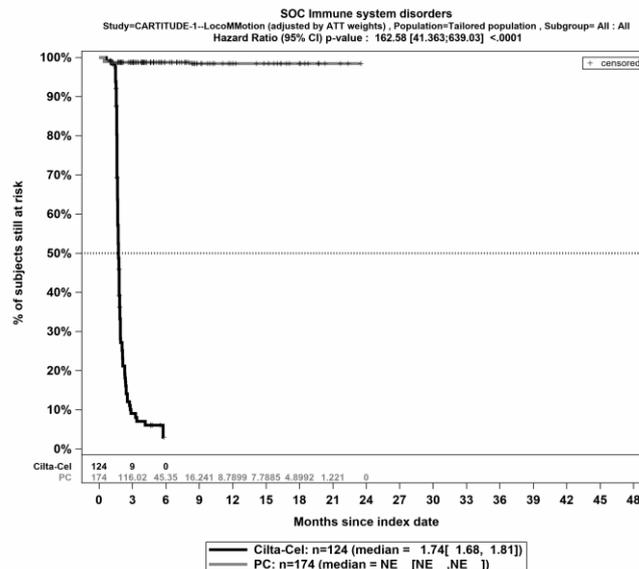
Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen des Immunsystems - PT Zytokin-Freisetzungssyndrom* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

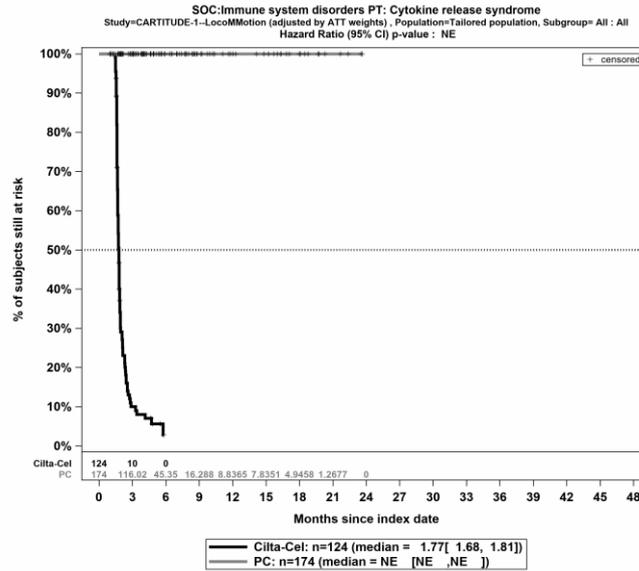
Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Immunsystems - PT Hypogammaglobulinämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



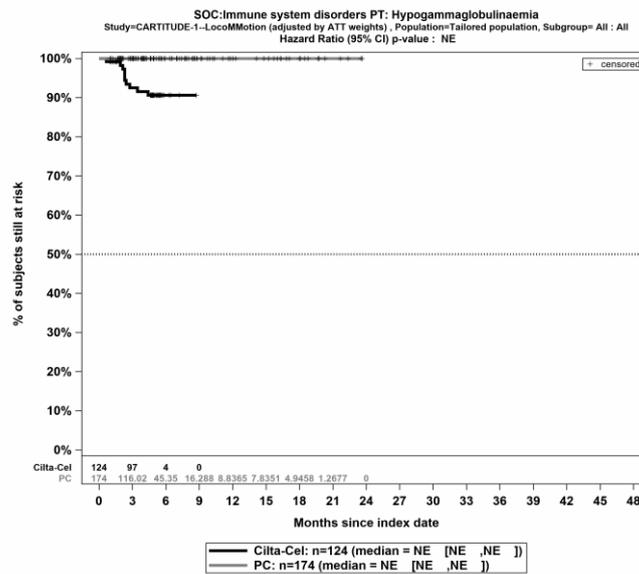
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Immunsystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Immunsystems - PT Zytokin-Freisetzungssyndrom* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

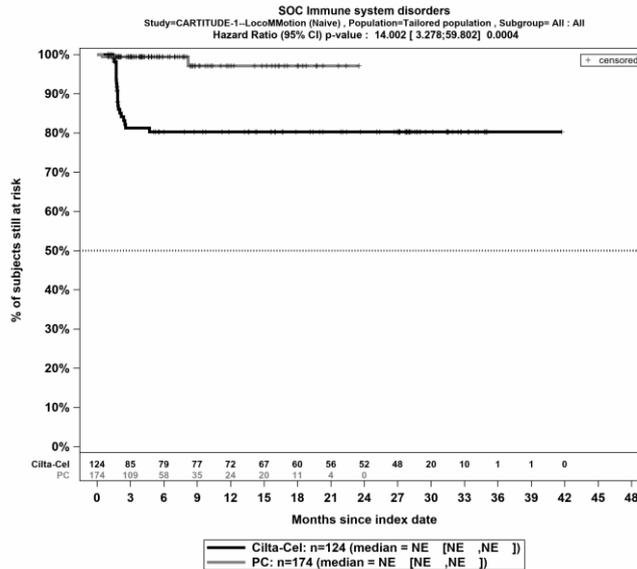


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Immunsystems - PT Hypogammaglobulinämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

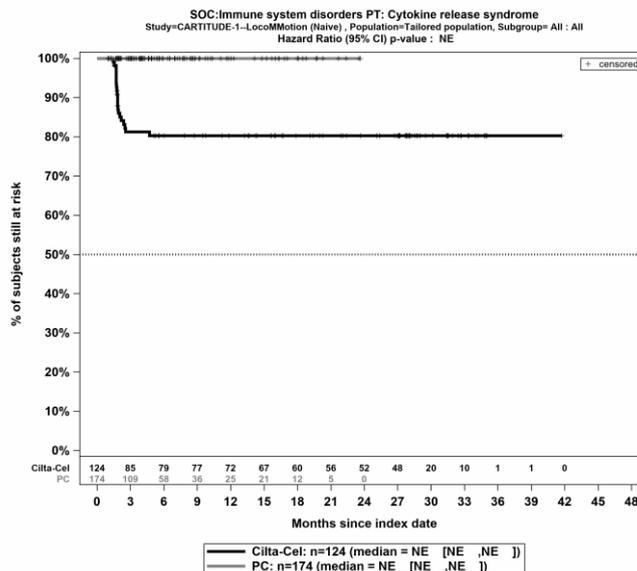
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

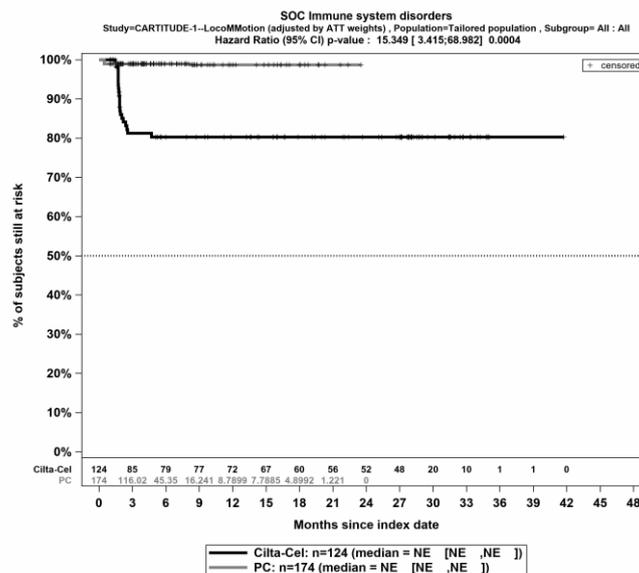
Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Immunsystems für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

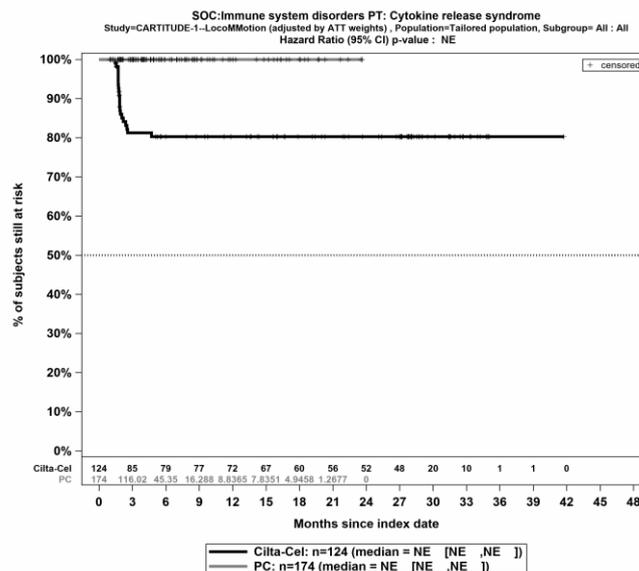
Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Immunsystems - PT Zytokin-Freisetzungssyndrom für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



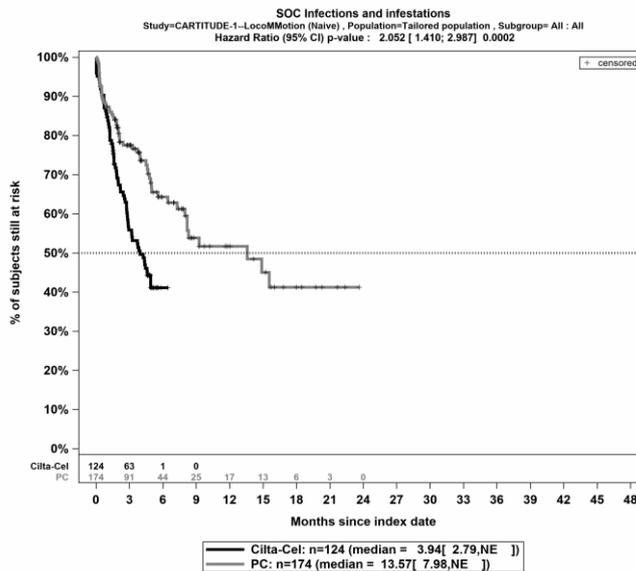
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Immunsystems - PT Zytokin-Freisetzungssyndrom für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen

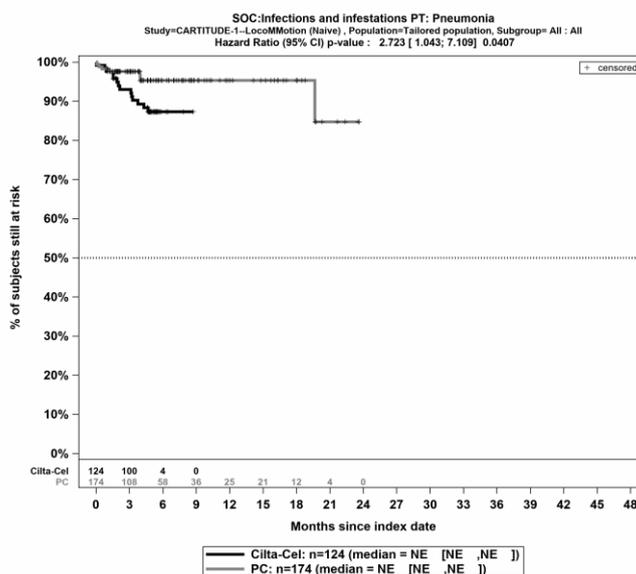
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



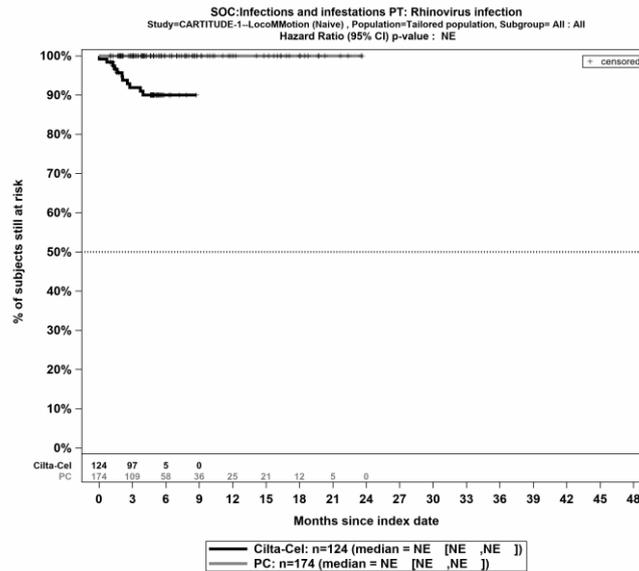
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



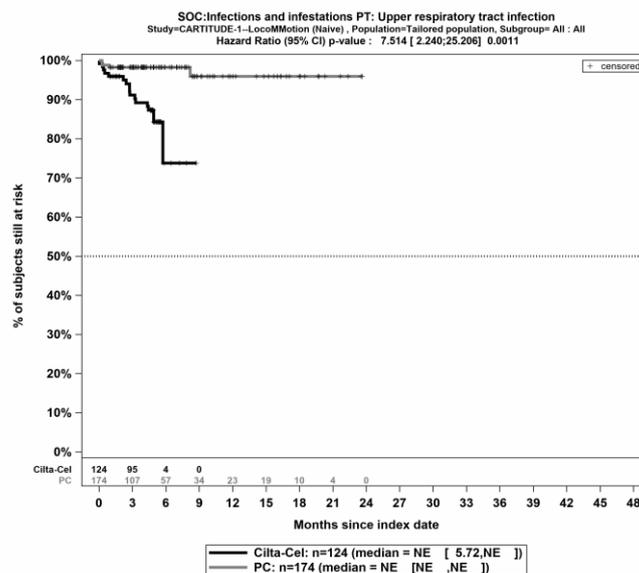
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Pneumonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

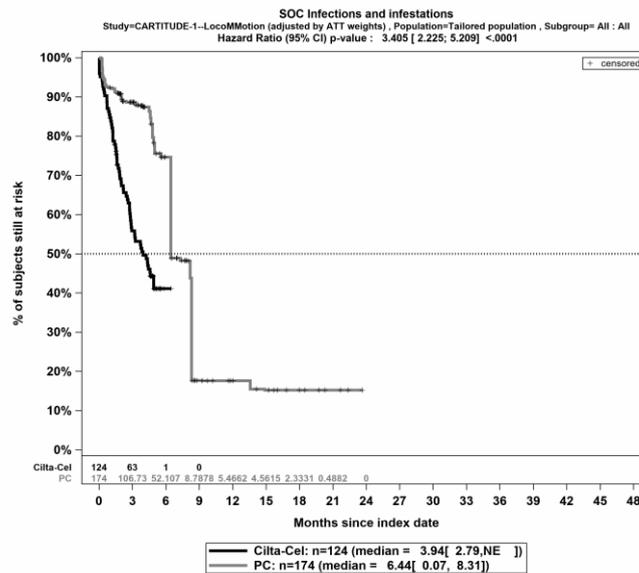
Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Rhinovirusinfektion* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

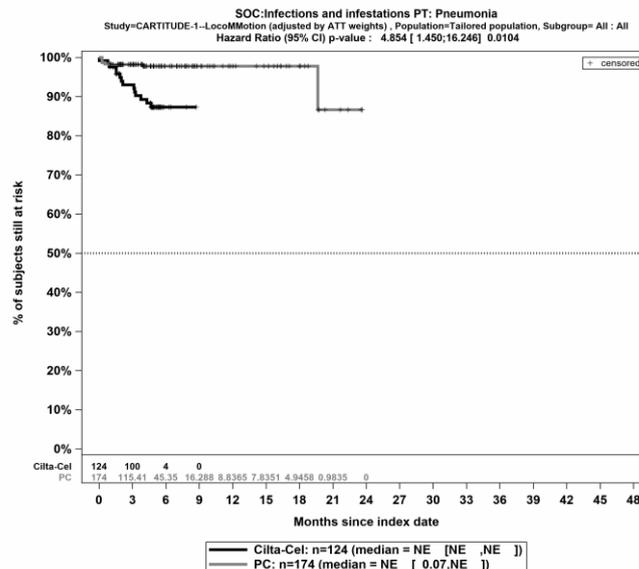
Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Infektion der oberen Atemwege* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



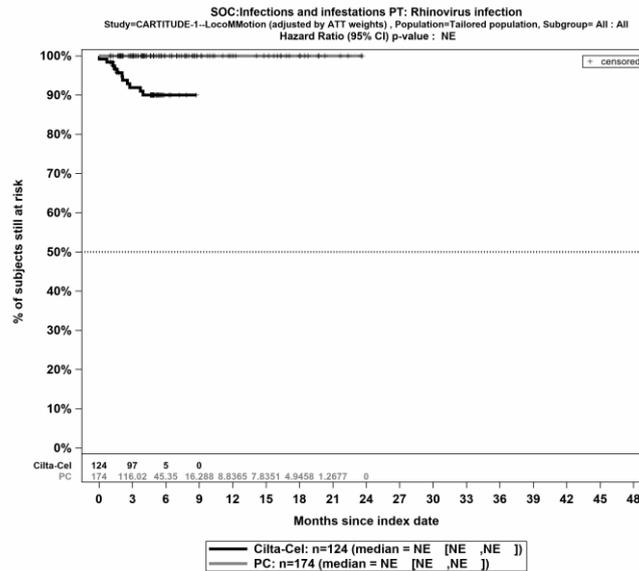
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



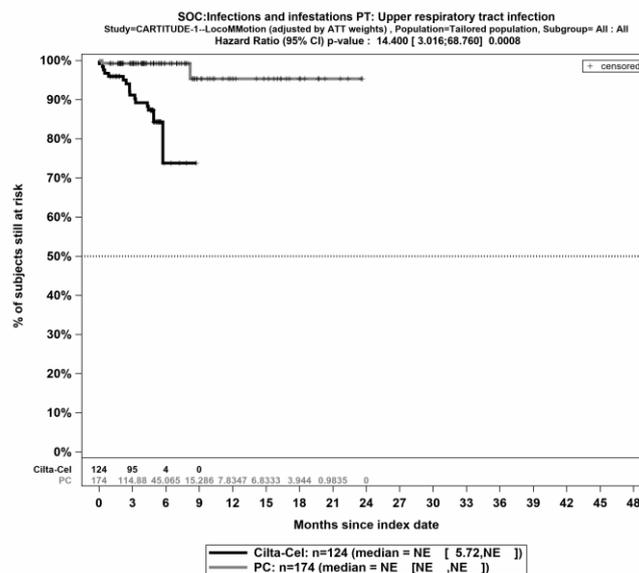
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Pneumonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Rhinovirusinfektion* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

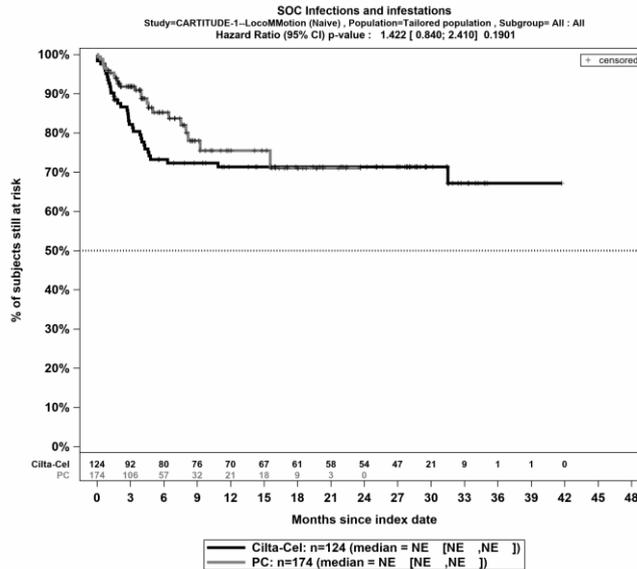


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Infektion der oberen Atemwege* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

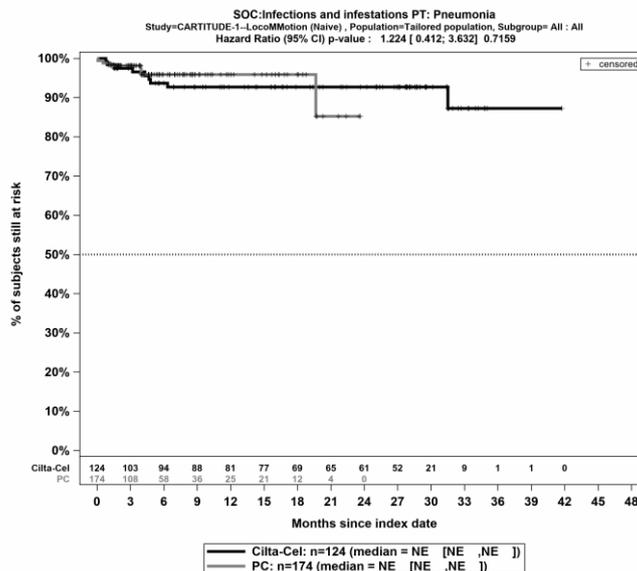
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



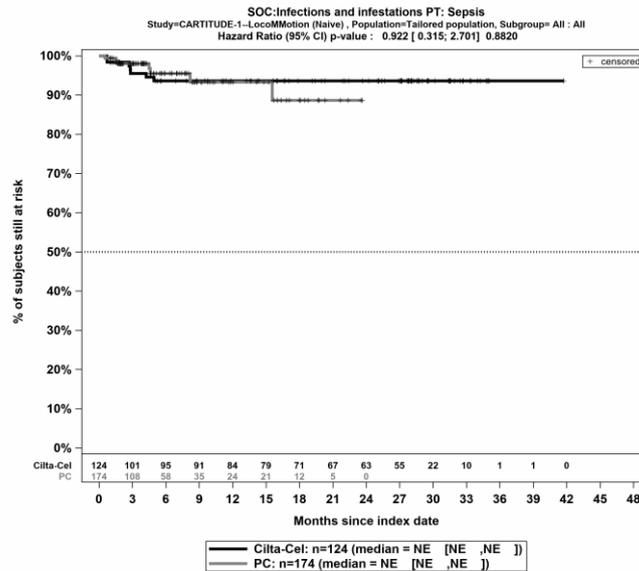
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

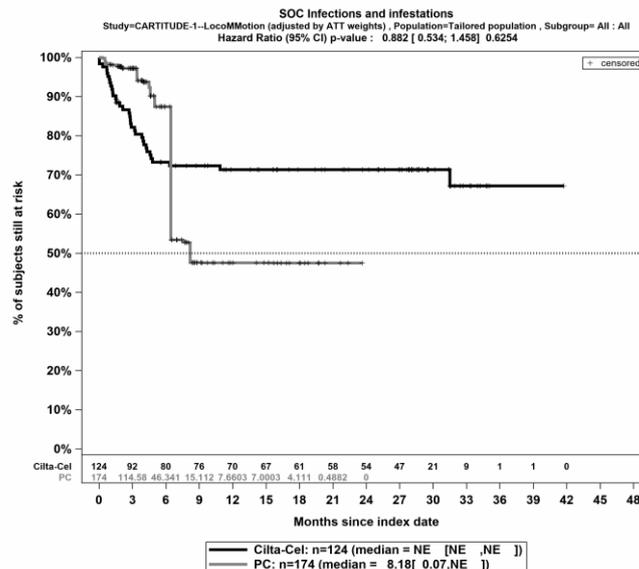
Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Pneumonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

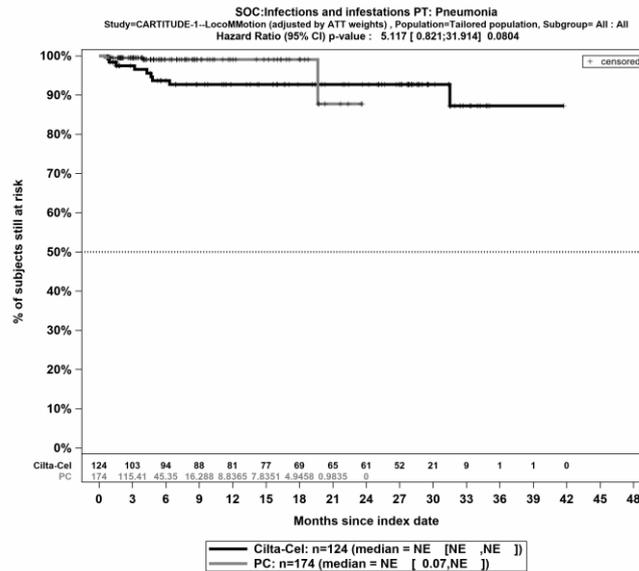
Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Sepsis* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



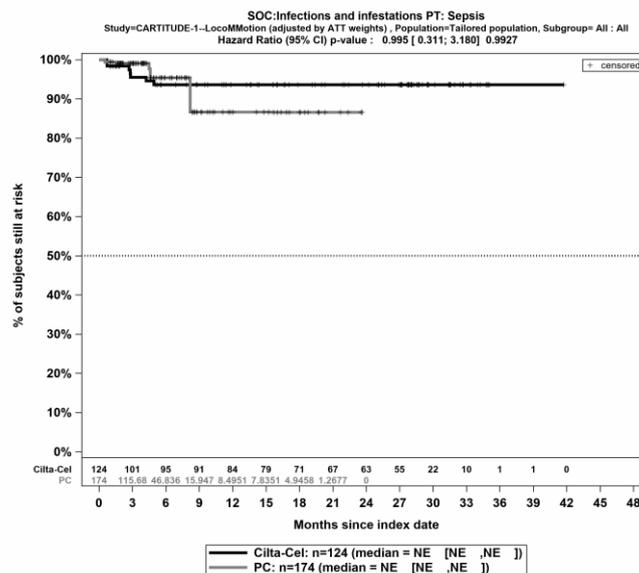
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Pneumonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

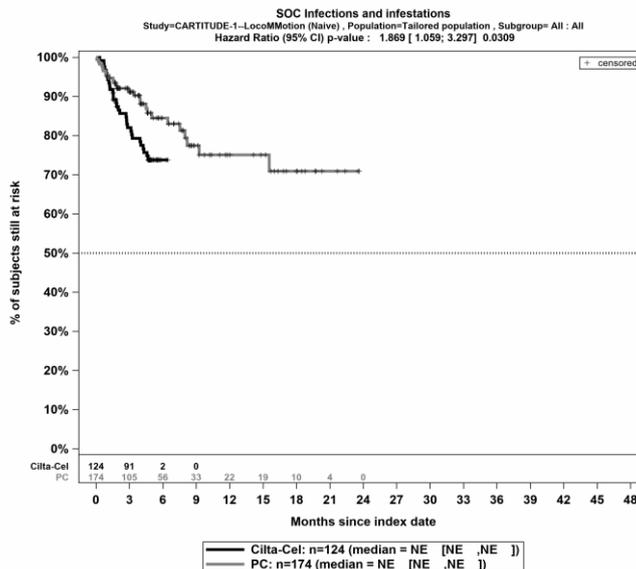


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Sepsis* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

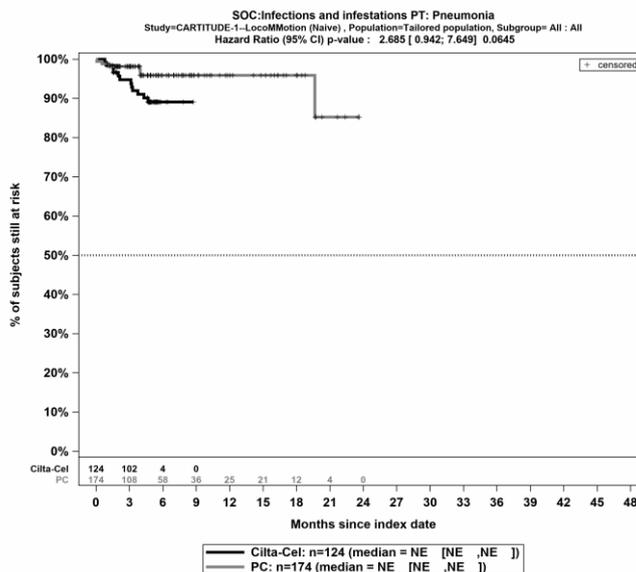
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



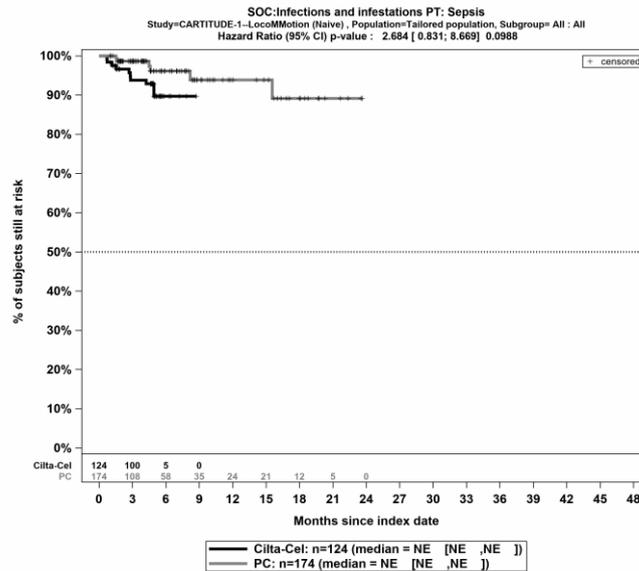
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

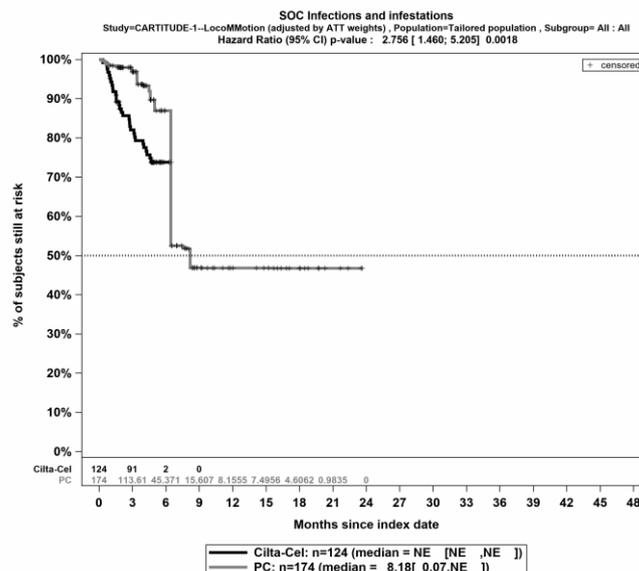
Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Pneumonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

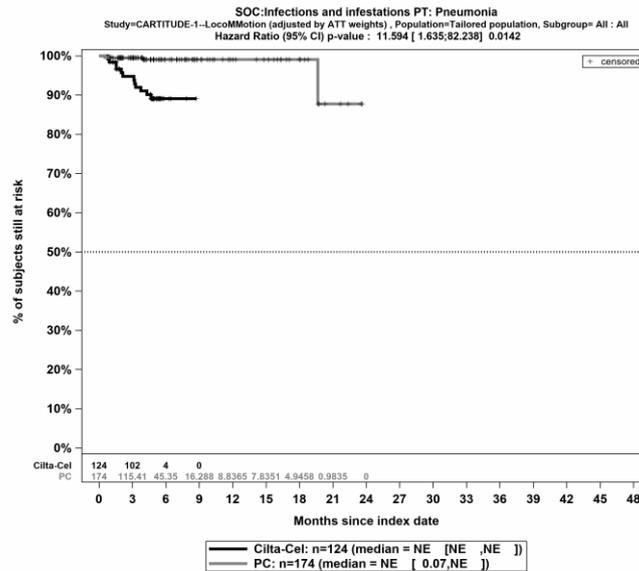
Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Sepsis* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



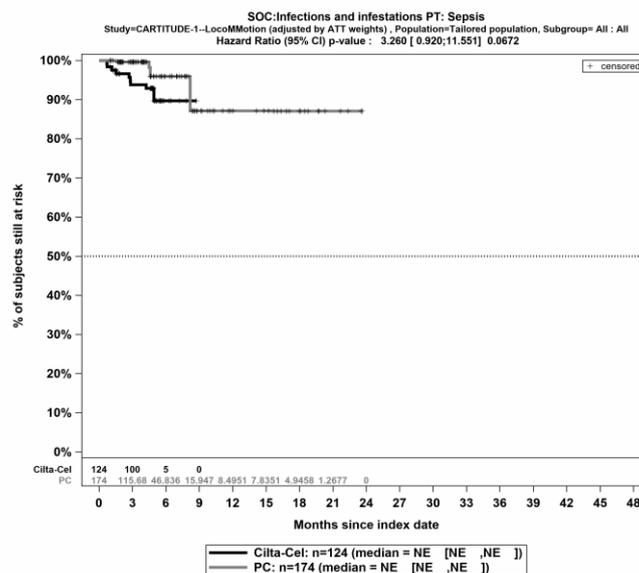
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 105: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Pneumonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



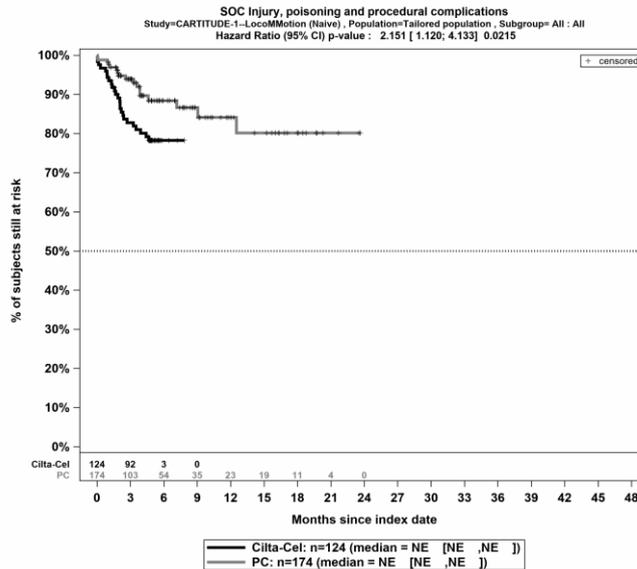
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT Sepsis* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

SOC - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

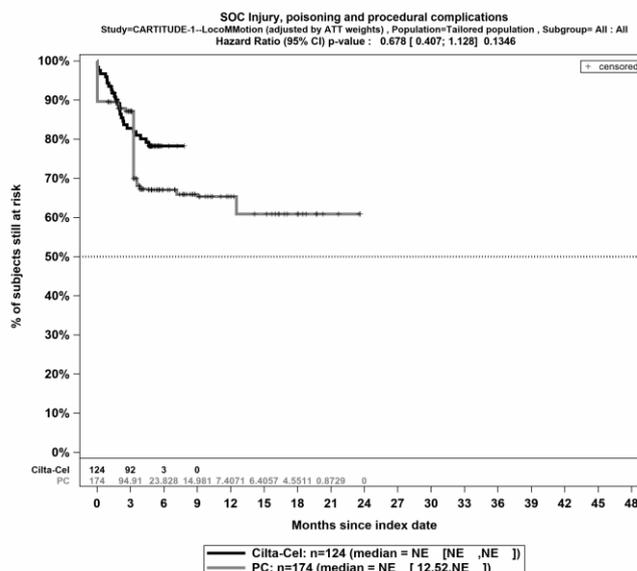
Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

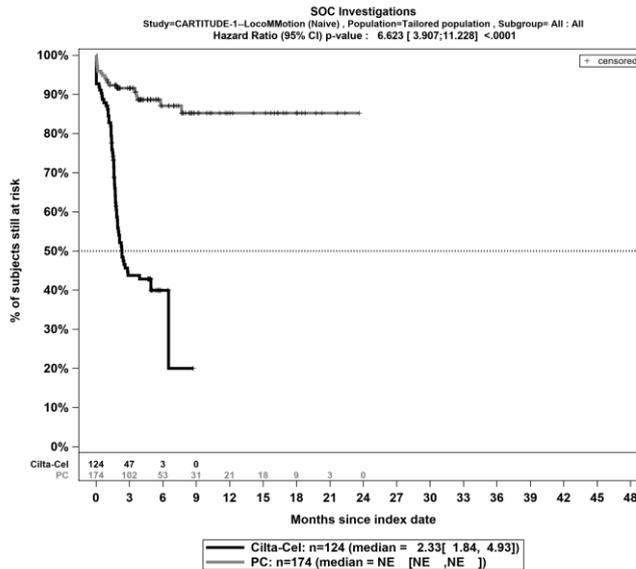
Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)

SOC - Untersuchungen

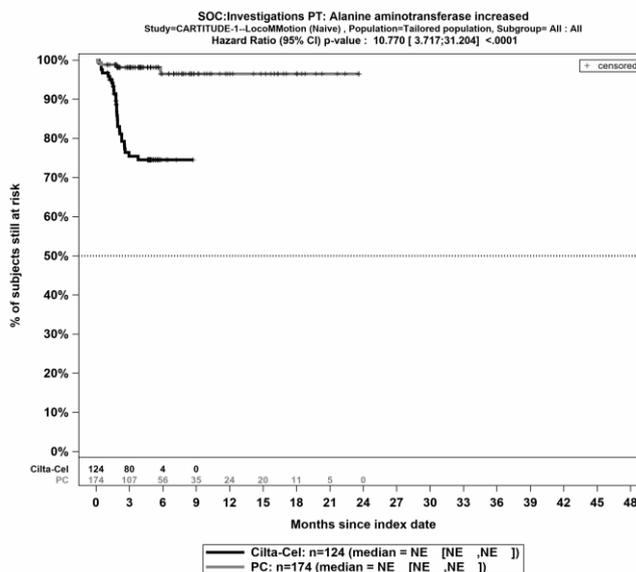
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



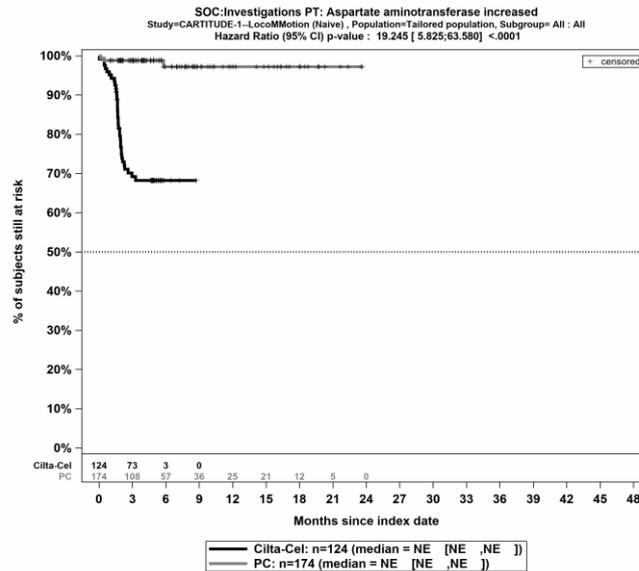
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



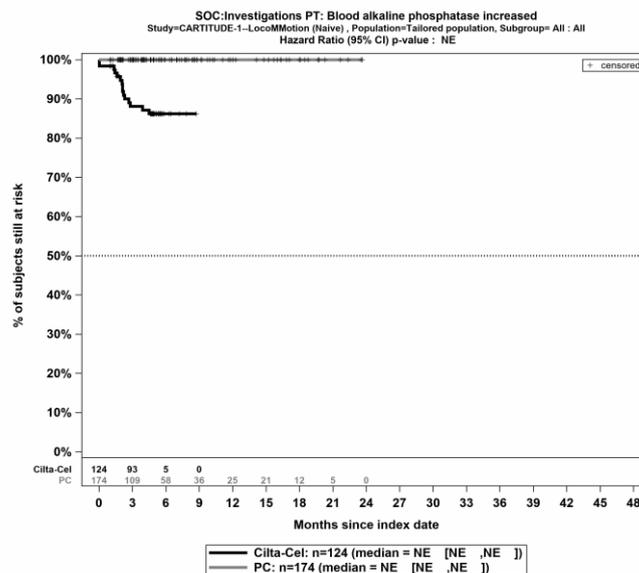
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT Alaninaminotransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



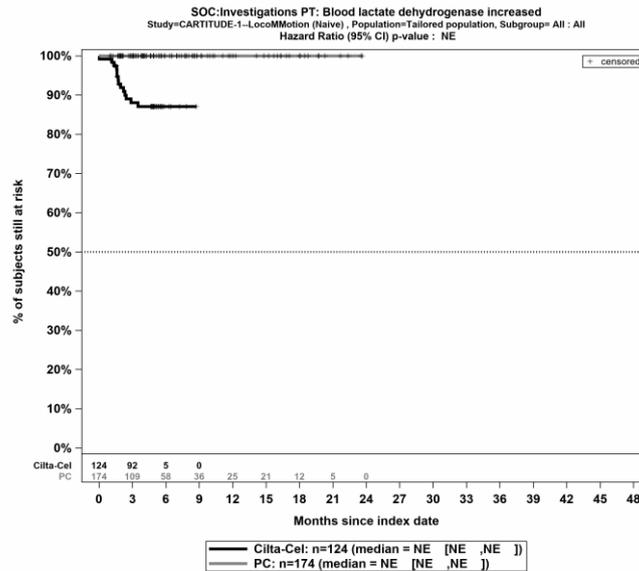
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT *Aspartataminotransferase erhöht* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



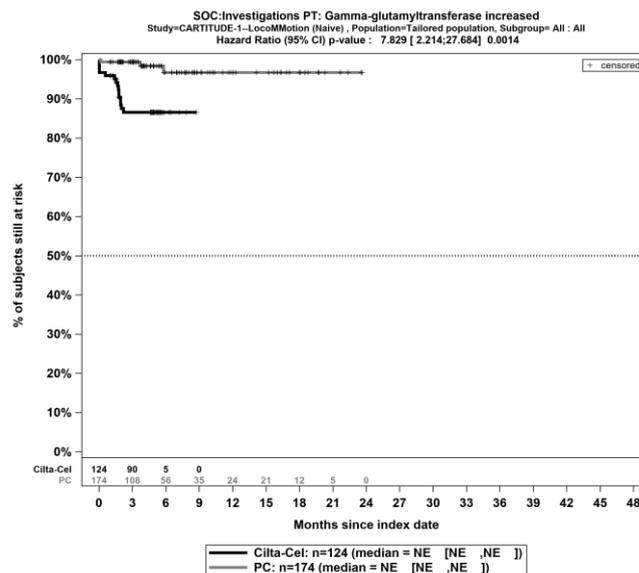
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT *Alkalische Phosphatase im Blut erhöht* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



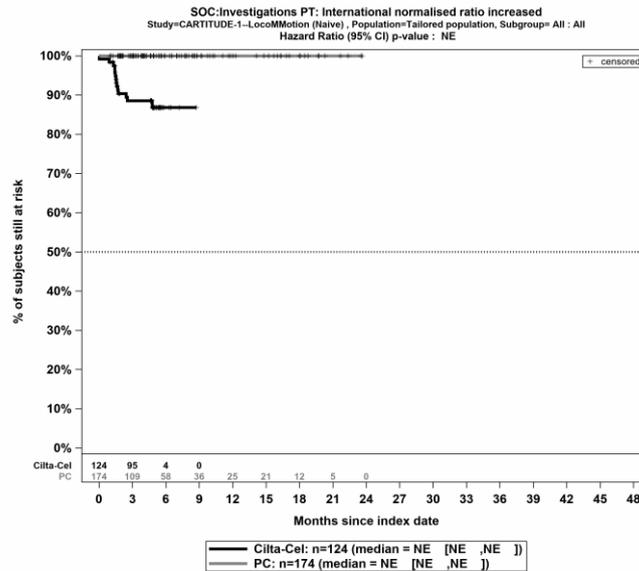
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

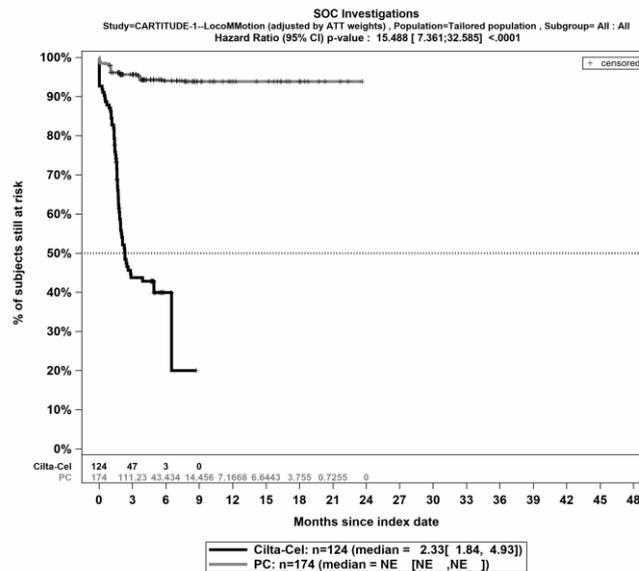
Abbildung 114: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

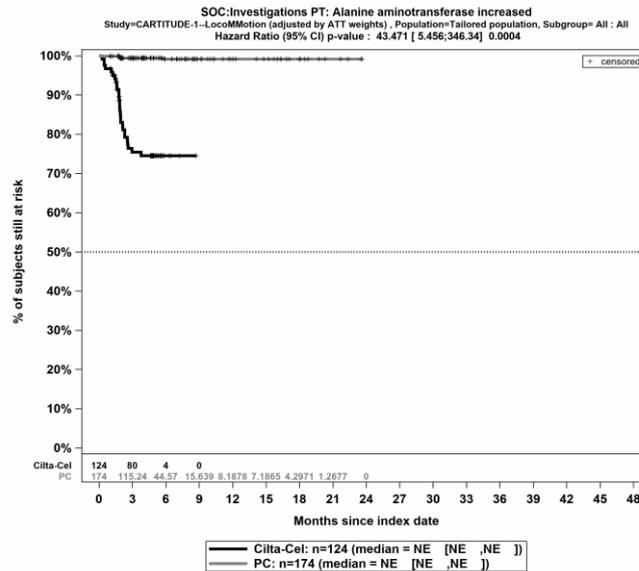
Abbildung 115: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT International normalised ratio erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



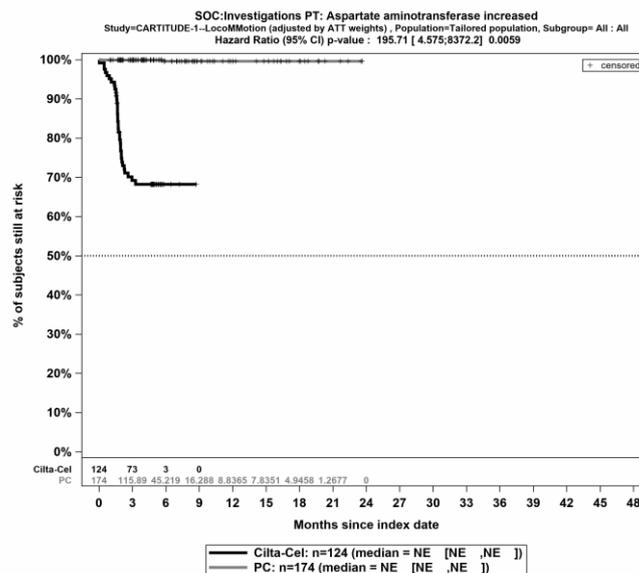
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 116: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



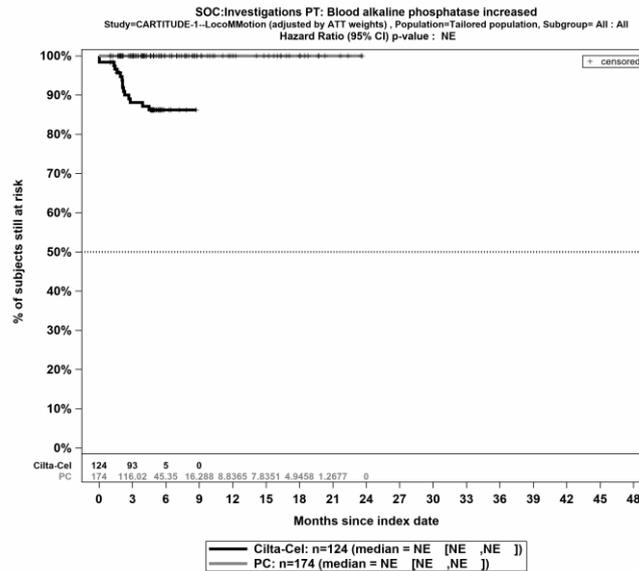
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 117: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT Alaninaminotransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



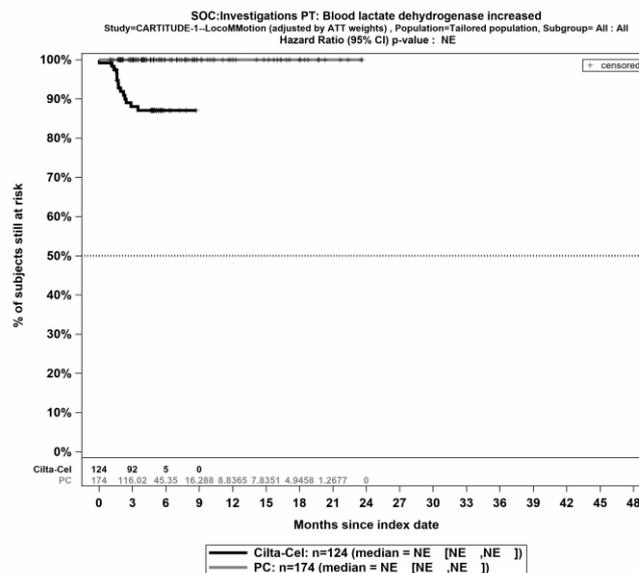
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 118: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT Aspartataminotransferase erhöht für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



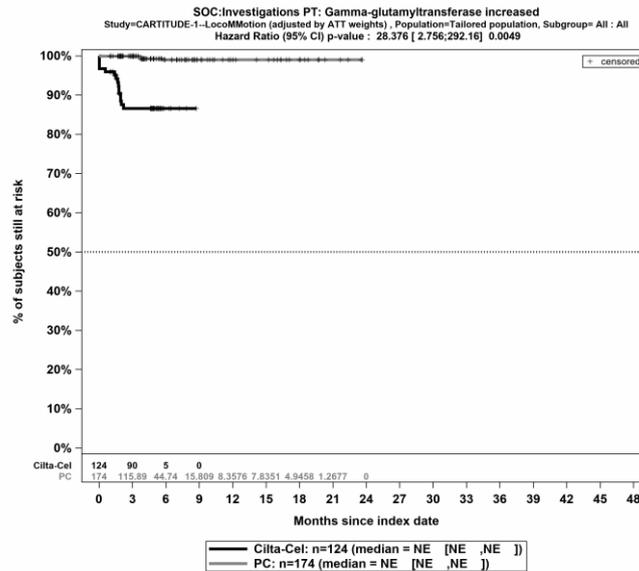
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 119: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT *Alkalische Phosphatase im Blut erhöht* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



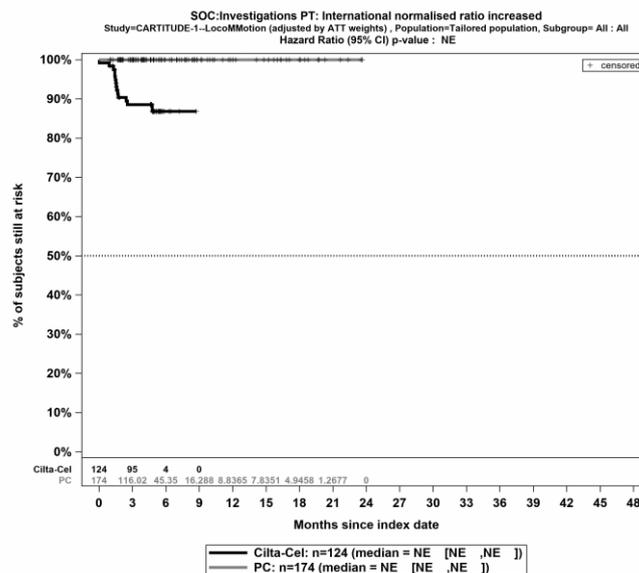
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 120: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT *Laktatdehydrogenase im Blut erhöht* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 121: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT *Gamma-Glutamyltransferase erhöht* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

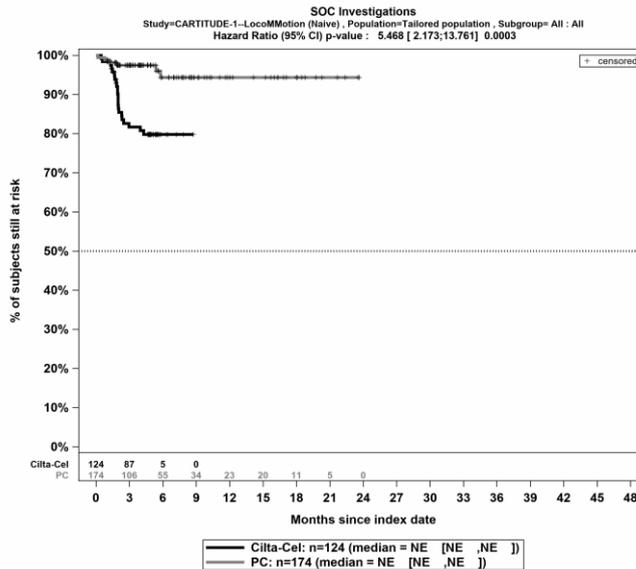


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 122: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT *International normalised ratio erhöht* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

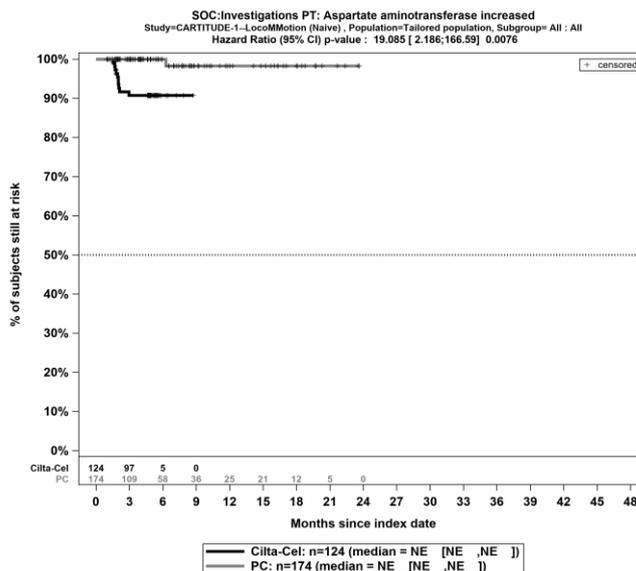
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



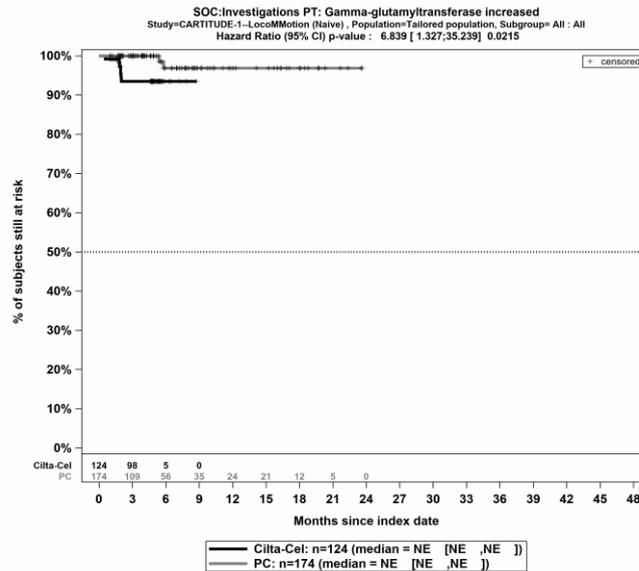
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 123: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

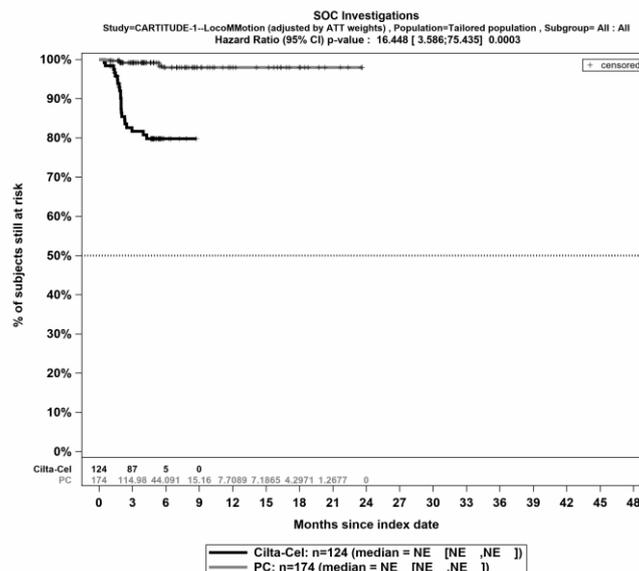
Abbildung 124: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT *Aspartataminotransferase erhöht* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

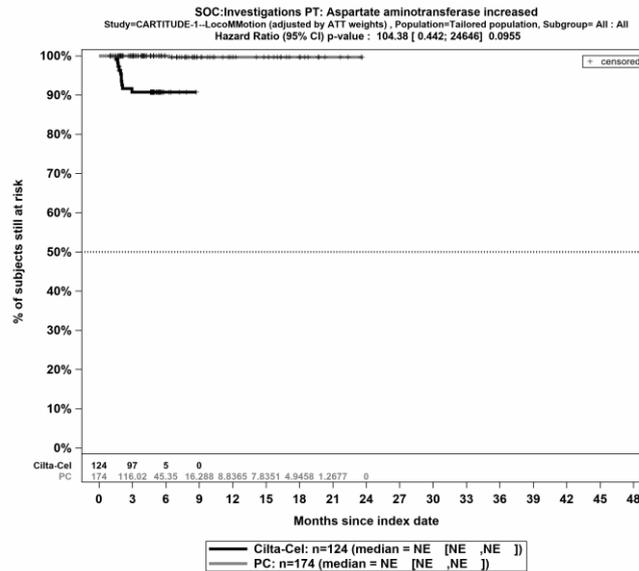
Abbildung 125: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



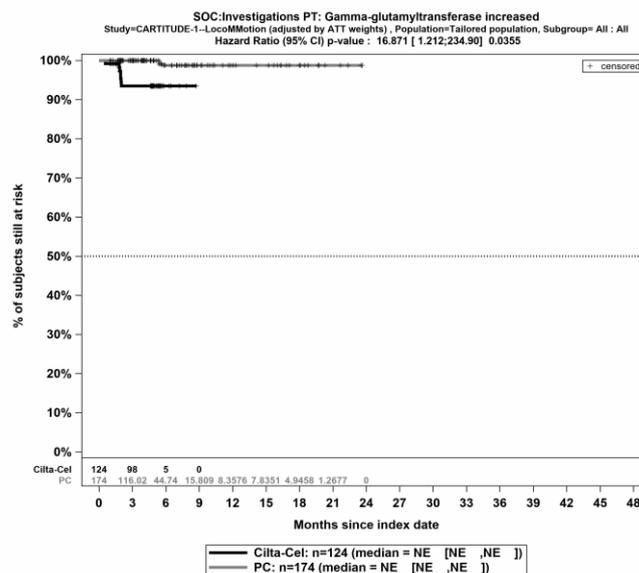
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 126: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 127: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT *Aspartataminotransferase erhöht* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



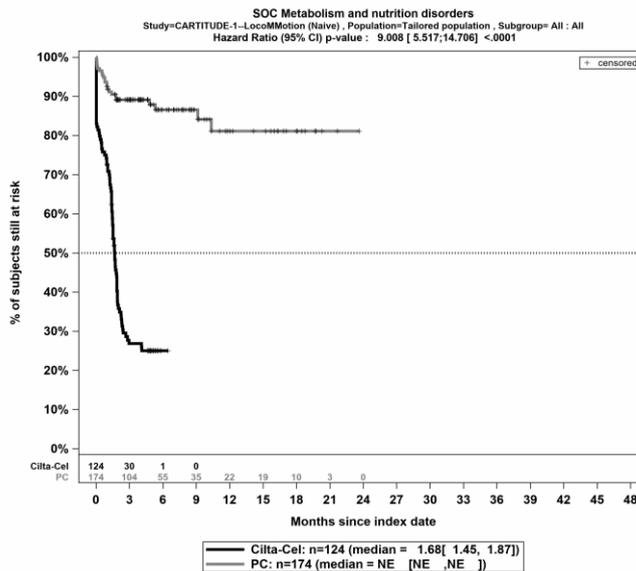
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 128: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Untersuchungen - PT *Gamma-Glutamyltransferase erhöht* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

SOC - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

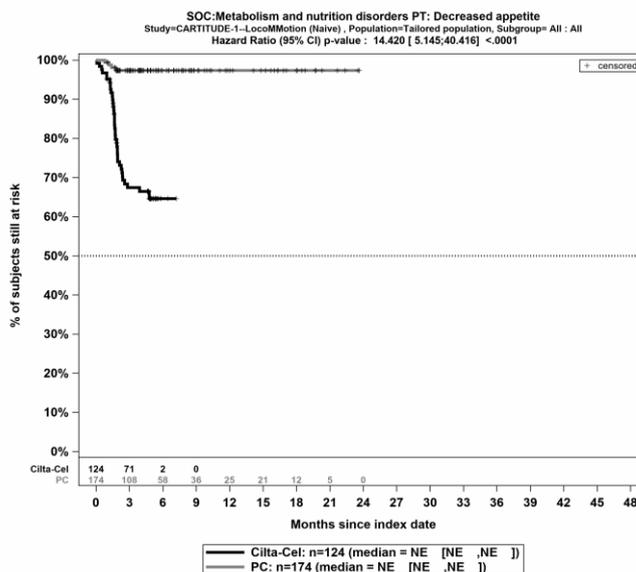
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



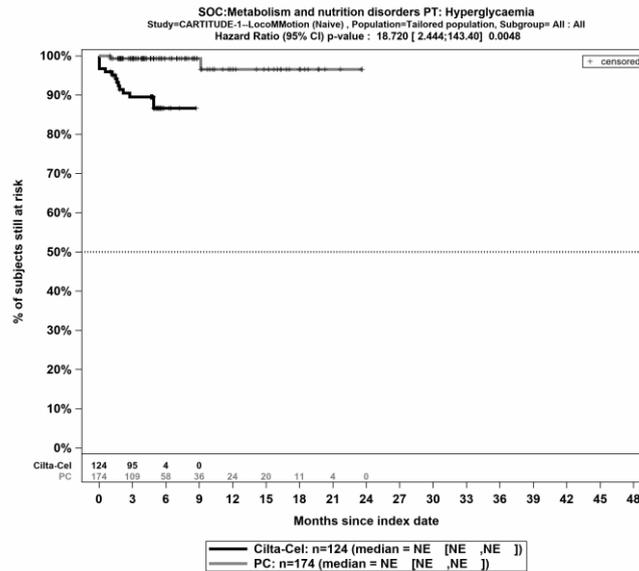
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 129: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



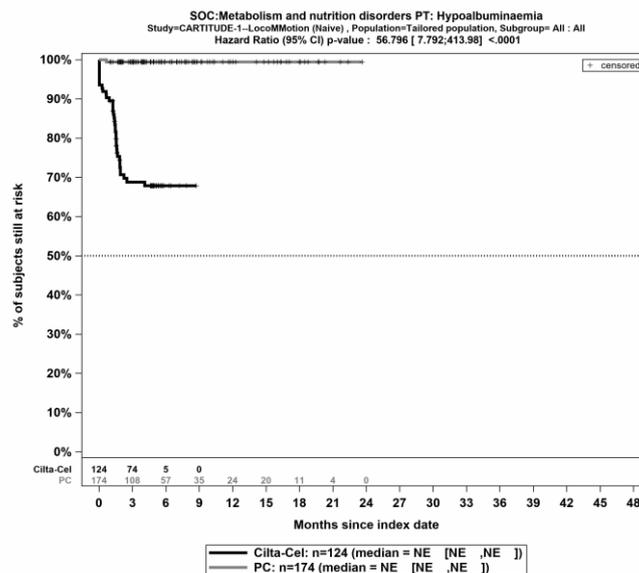
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 130: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Appetit vermindert* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



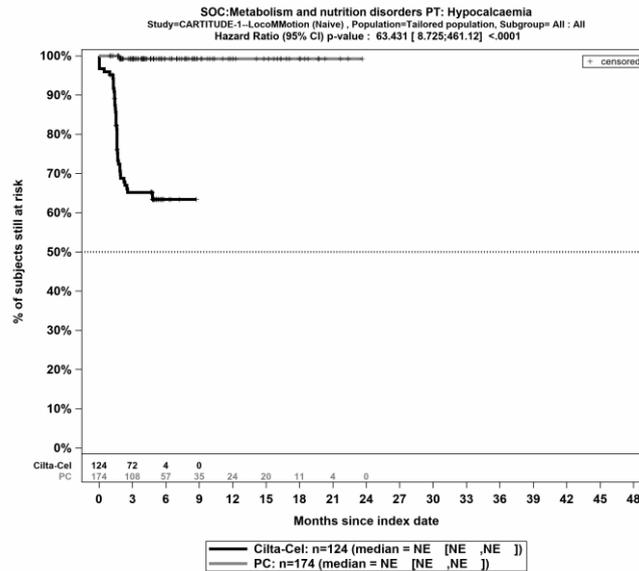
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 131: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hyperglykämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



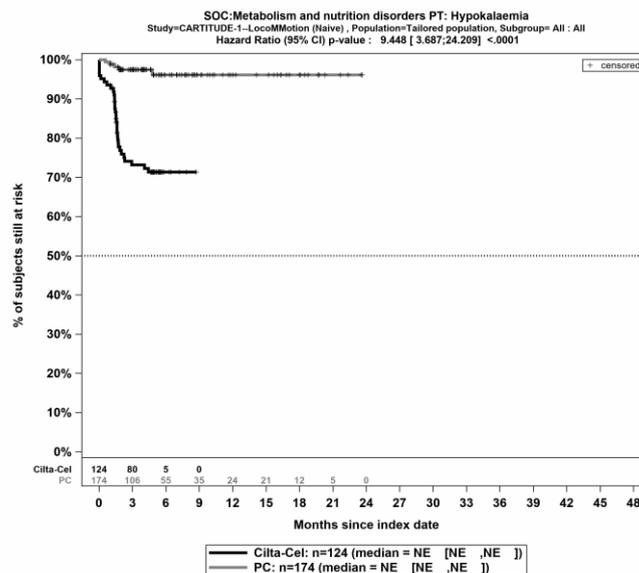
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 132: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypalbuminämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



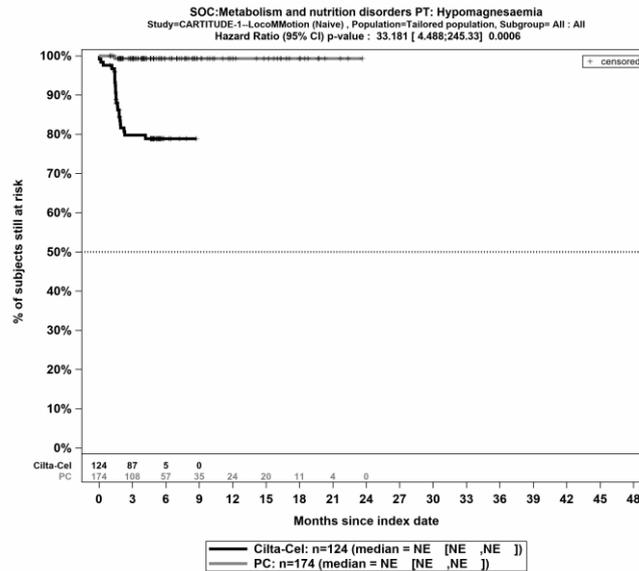
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 133: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypokalzämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



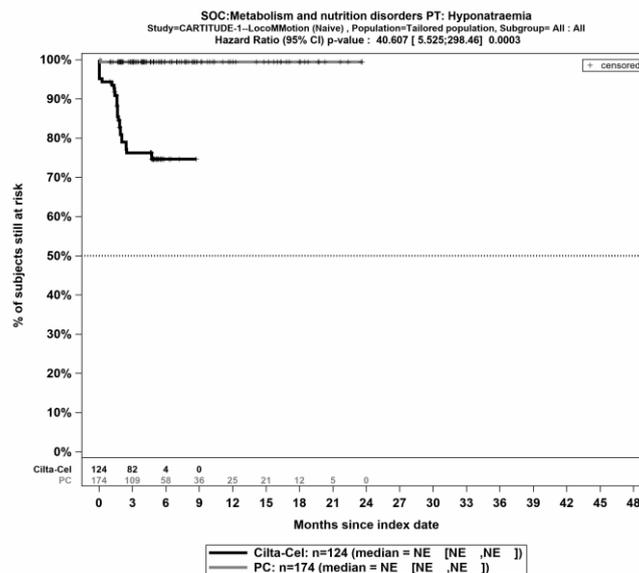
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 134: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypokaliämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



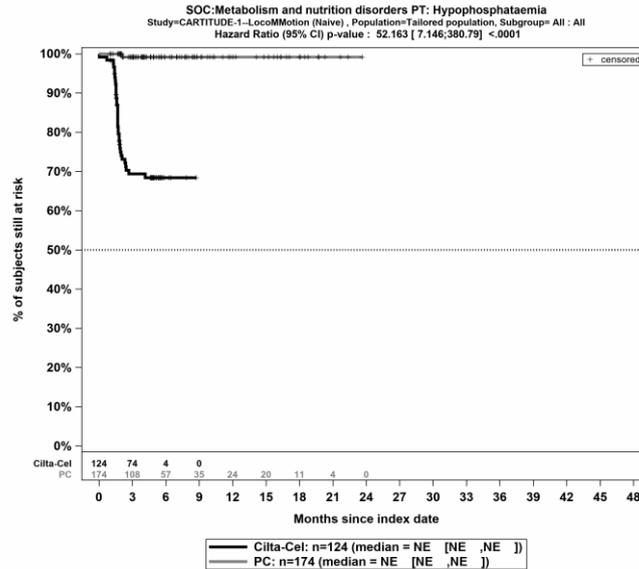
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 135: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypomagnesiämie für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

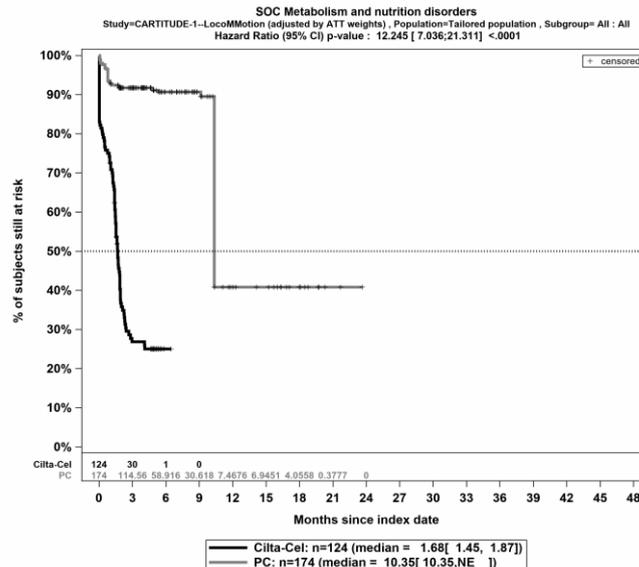
Abbildung 136: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hyponatriämie für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

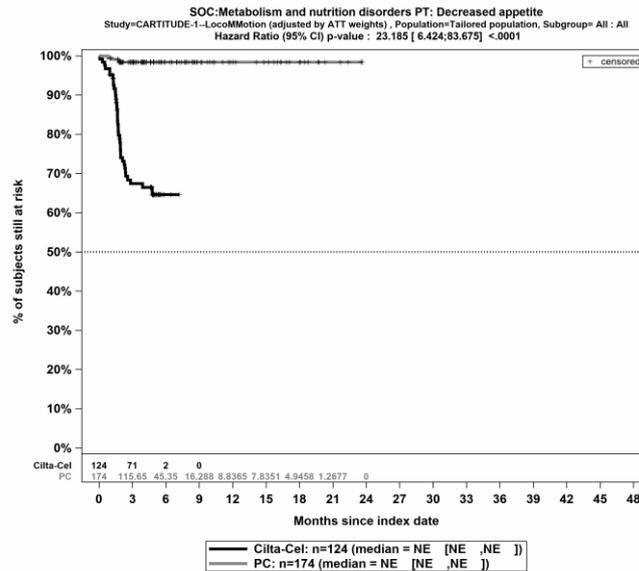
Abbildung 137: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypophosphatämie für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse

ATT



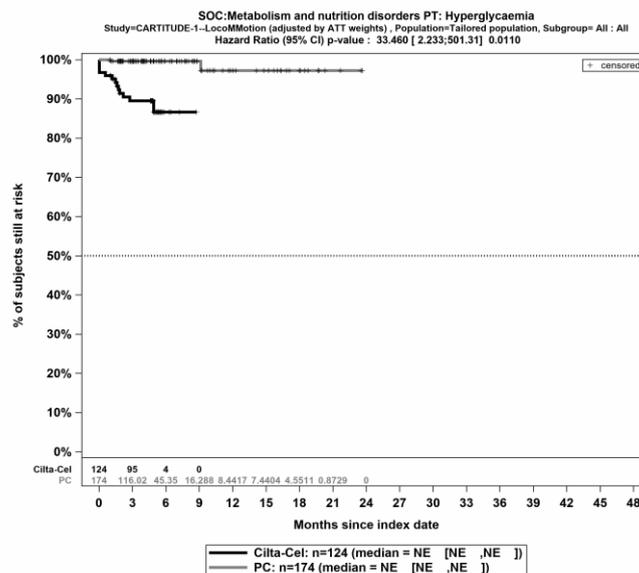
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 138: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



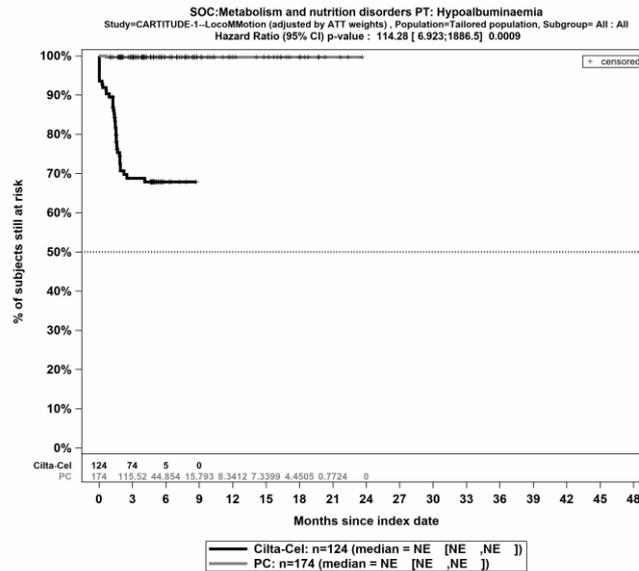
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 139: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Appetit vermindert* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



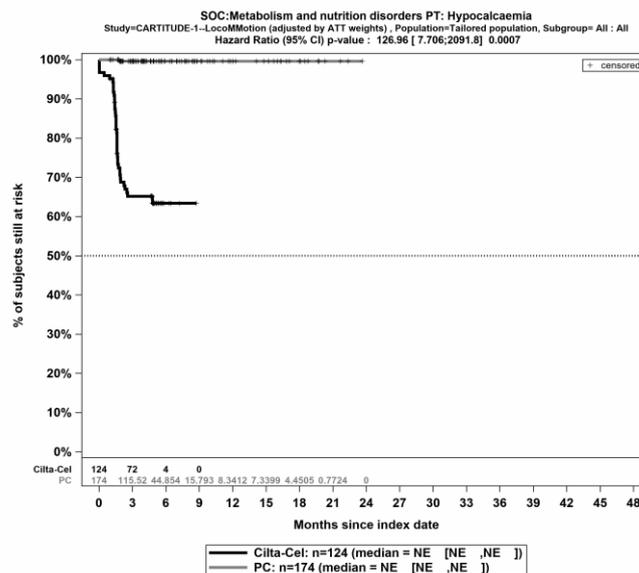
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 140: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hyperglykämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT



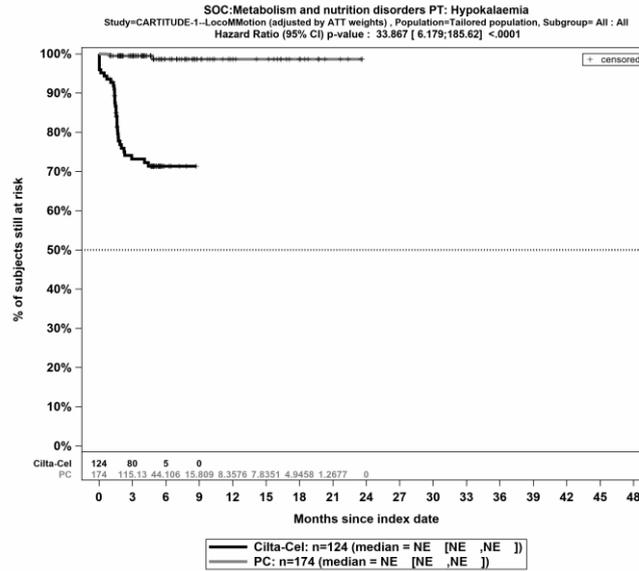
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 141: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypalbuminämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



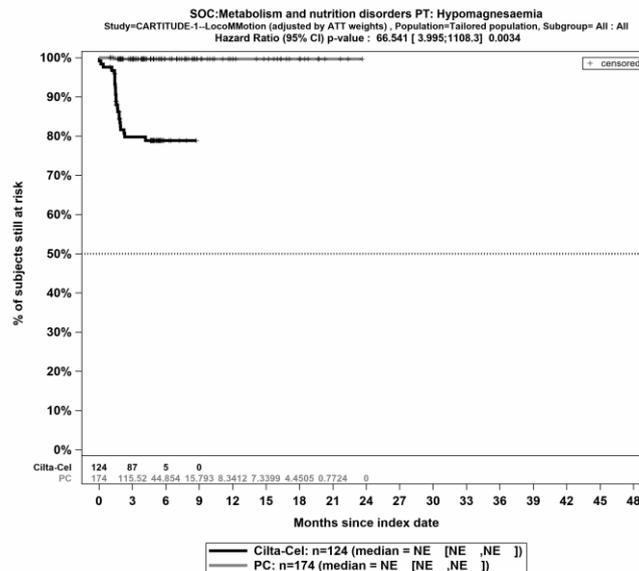
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 142: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypokalzämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 143: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypokaliämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

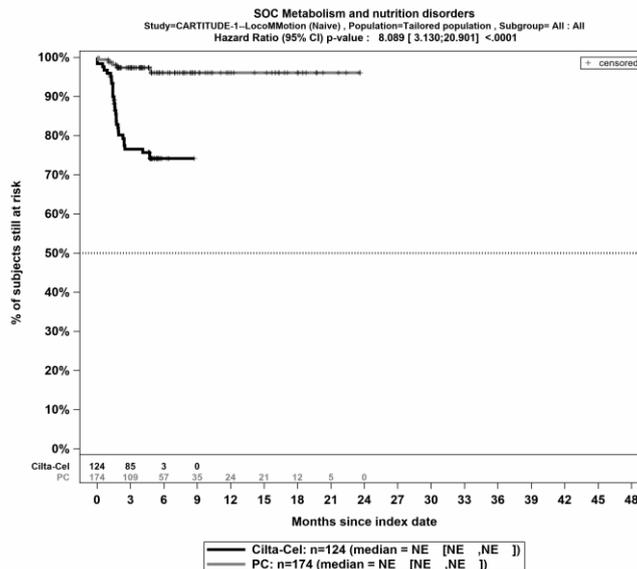


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 144: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypomagnesiämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

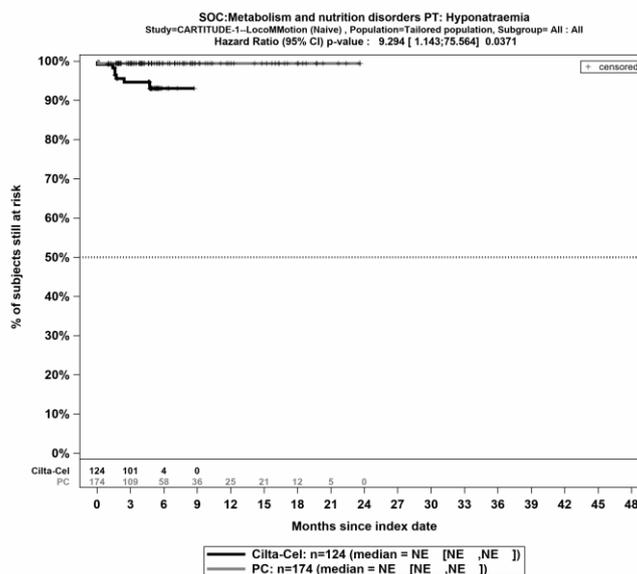
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



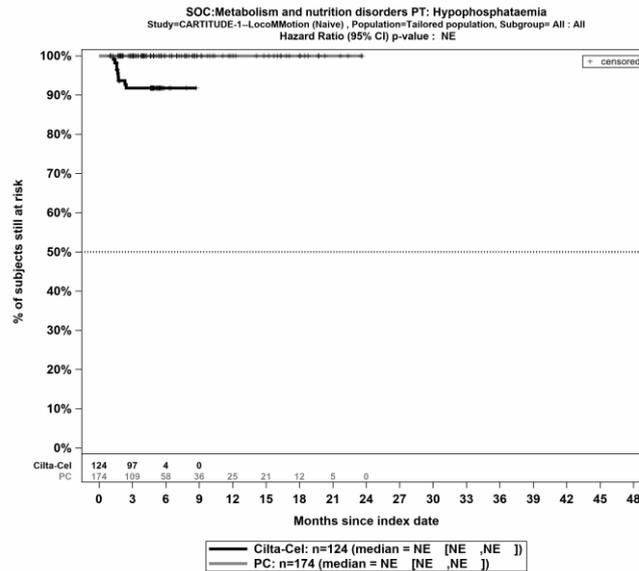
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 147: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

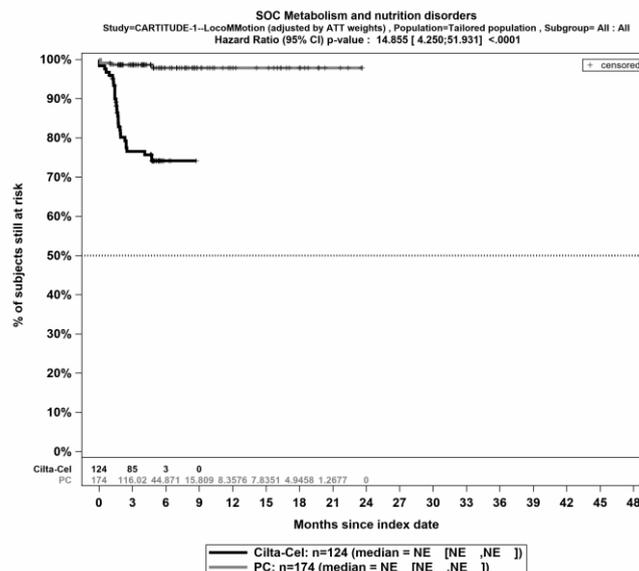
Abbildung 148: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hyponatriämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

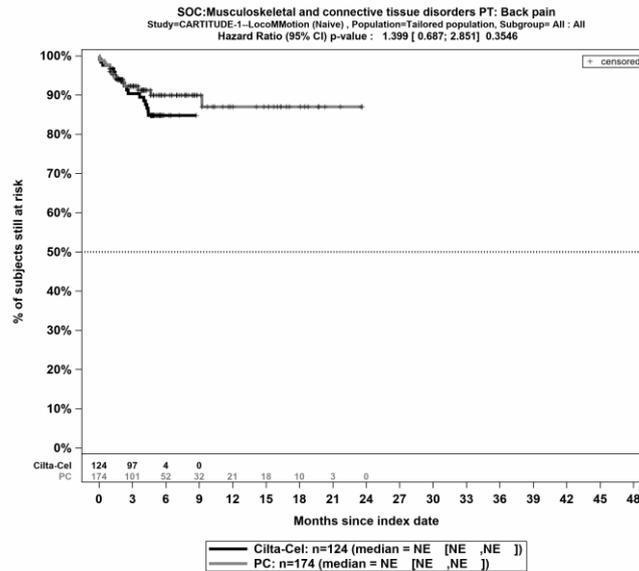
Abbildung 149: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT Hypophosphatämie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



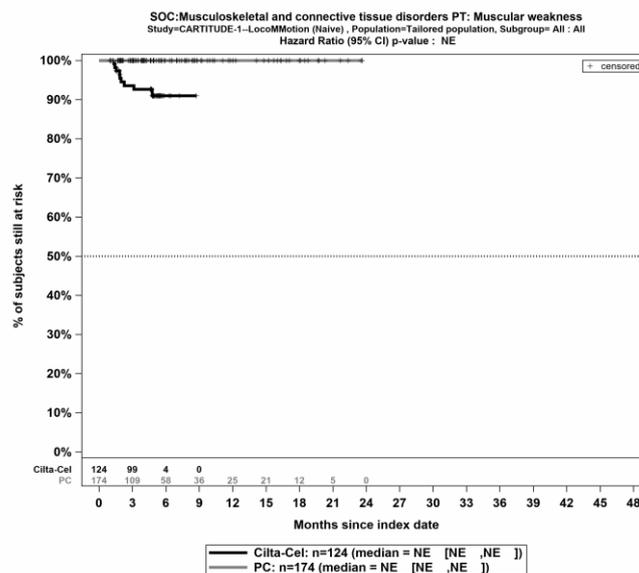
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 150: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* *Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



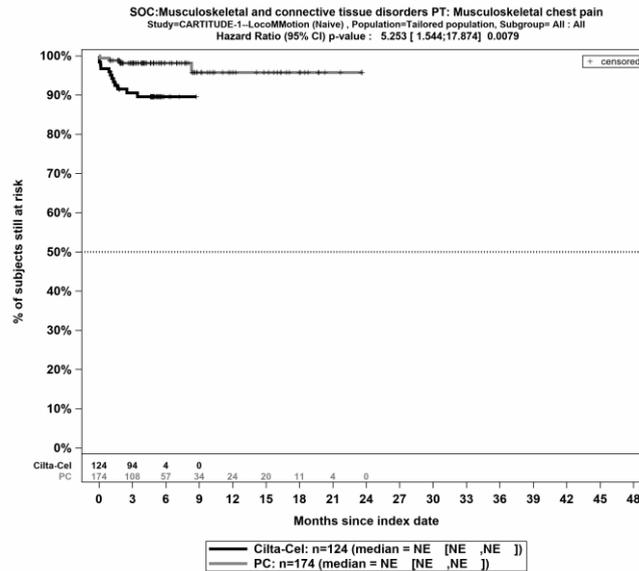
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 155: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - PT Rückenschmerzen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



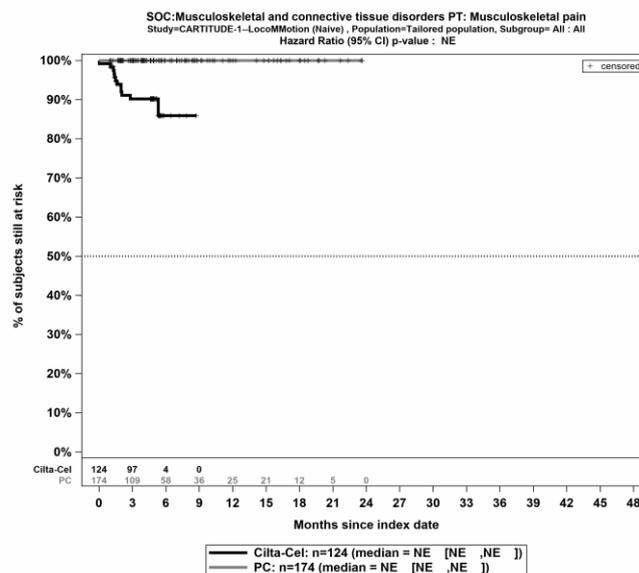
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 156: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - PT Muskuläre Schwäche* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



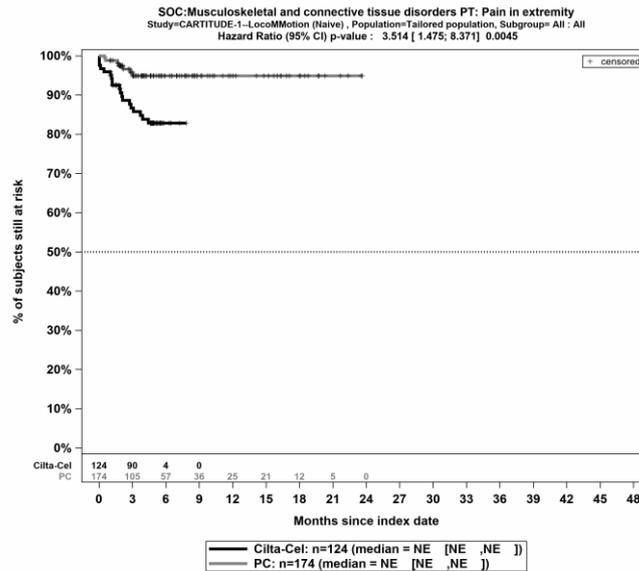
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 157: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

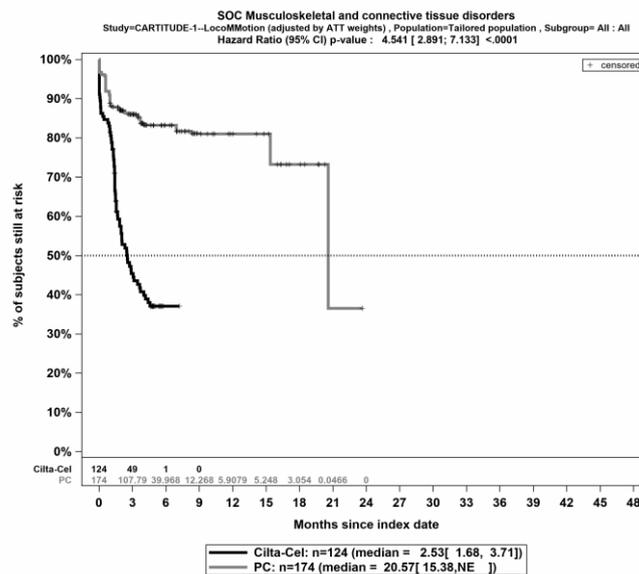
Abbildung 158: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

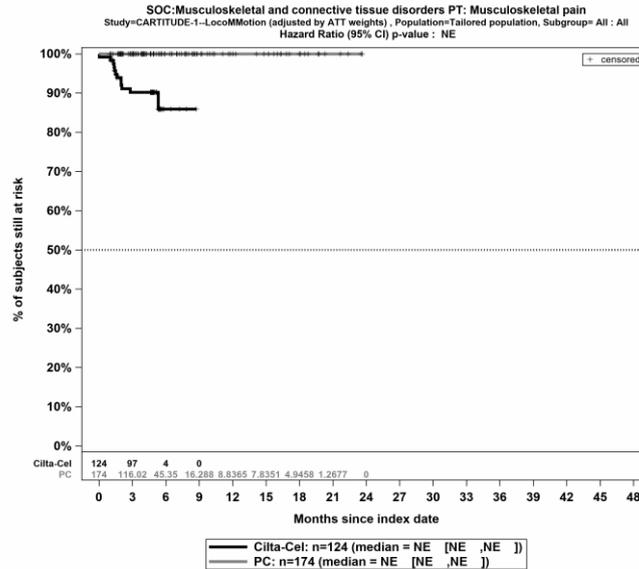
Abbildung 159: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - PT Schmerz in einer Extremität* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



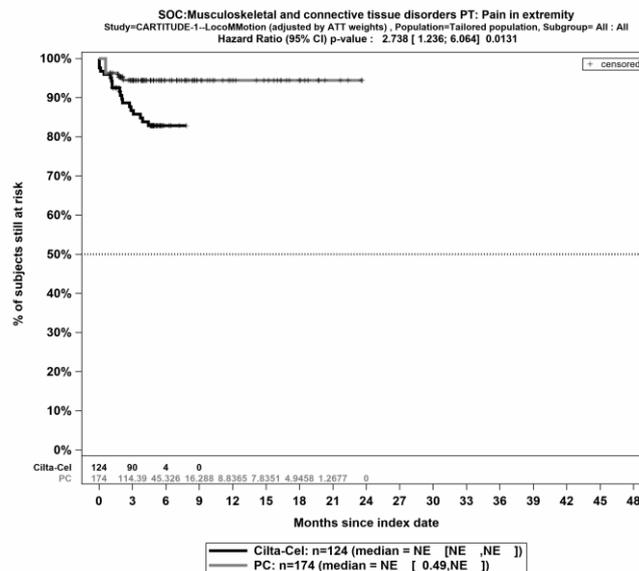
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 160: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 165: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

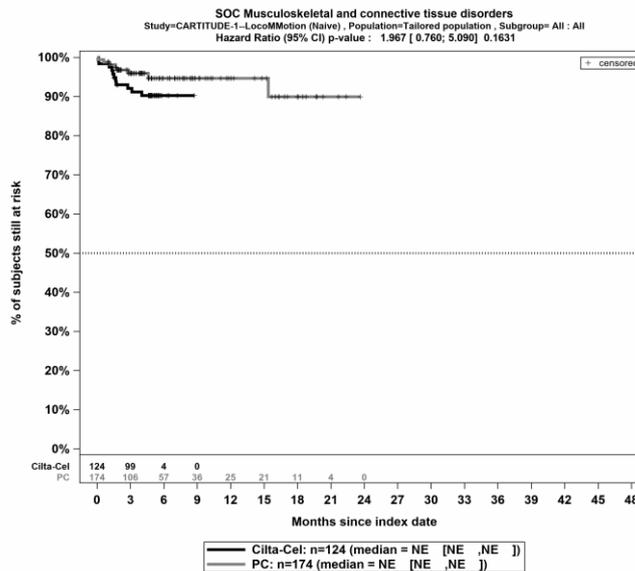


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 166: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - PT Schmerz in einer Extremität* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT

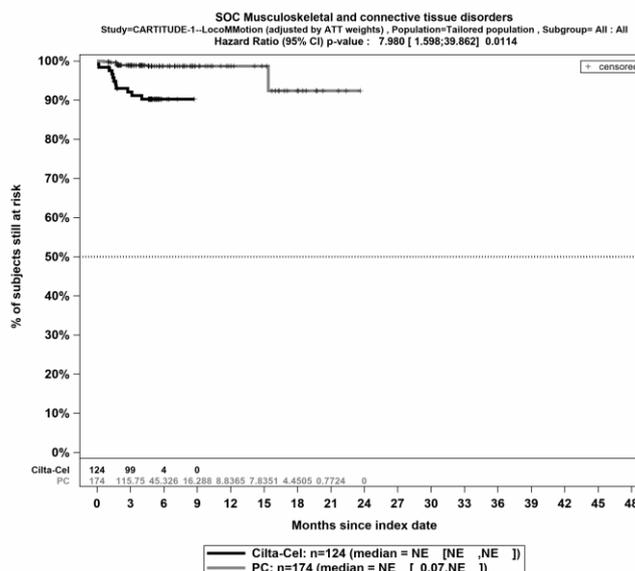
Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

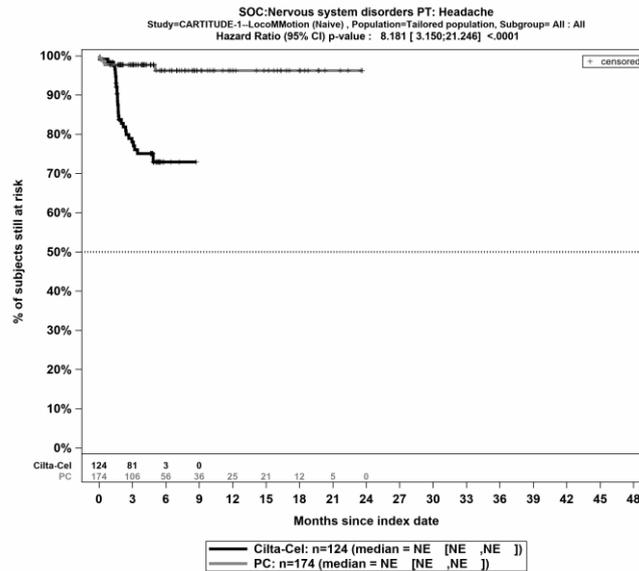
Abbildung 167: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



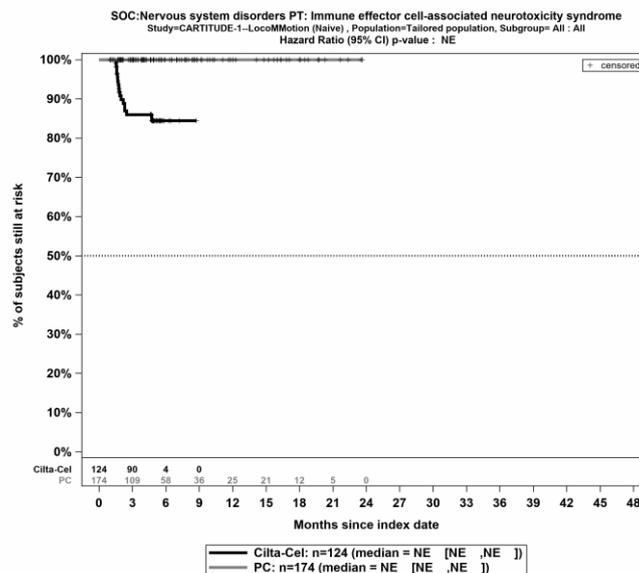
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 168: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



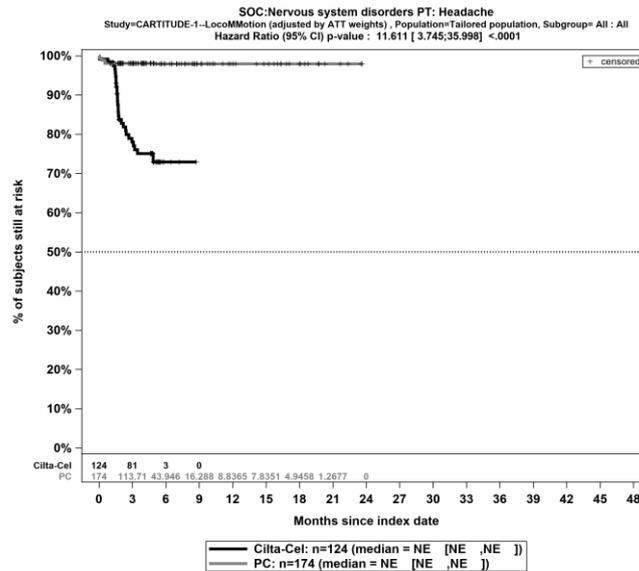
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 171: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Kopfschmerzen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



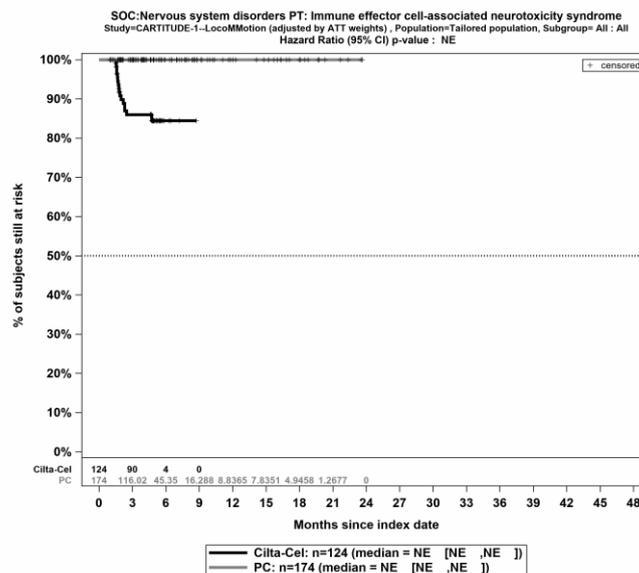
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 172: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 175: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Kopfschmerzen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

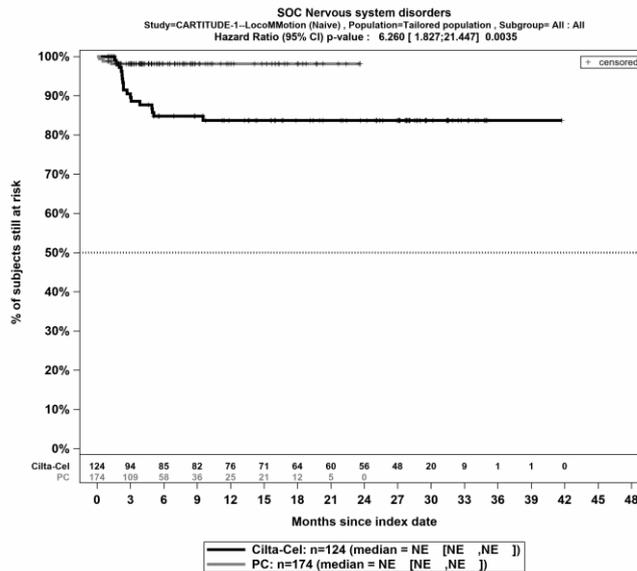


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 176: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Nervensystems - PT Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

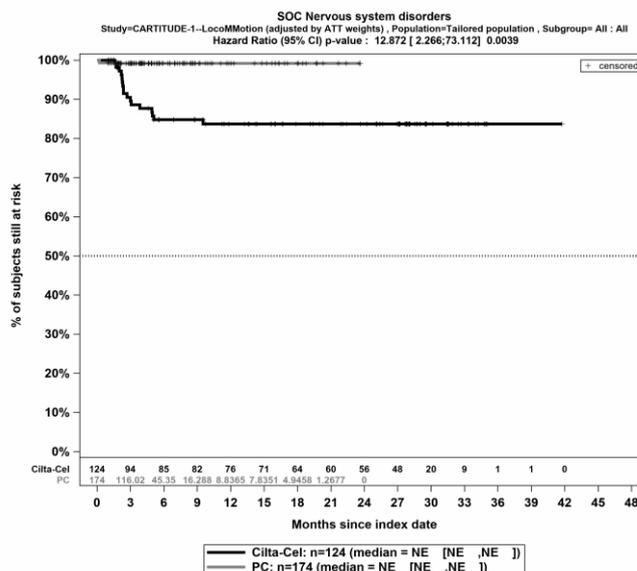
Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 177: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Nervensystems für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT

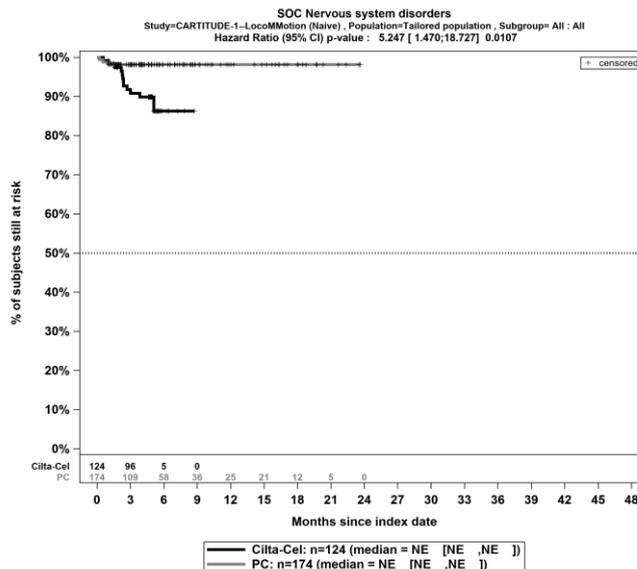


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 178: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen des Nervensystems für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT

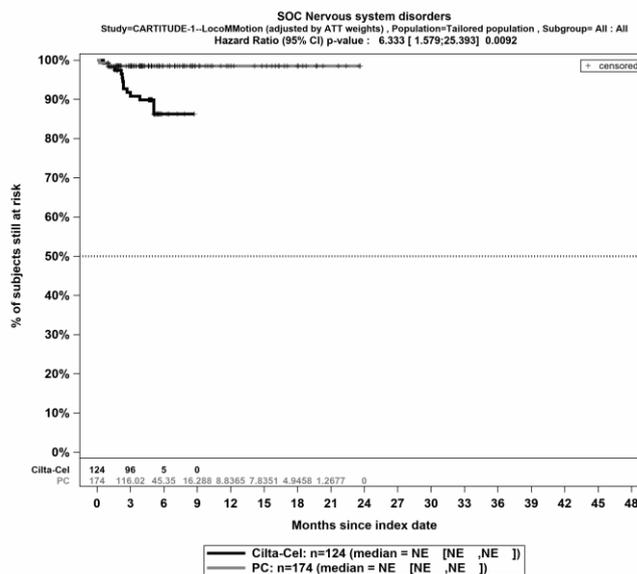
Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 179: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



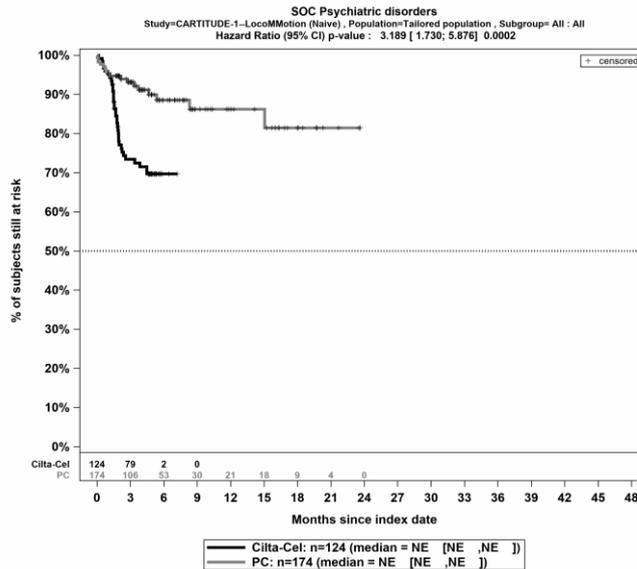
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 180: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

SOC - Psychiatrische Erkrankungen

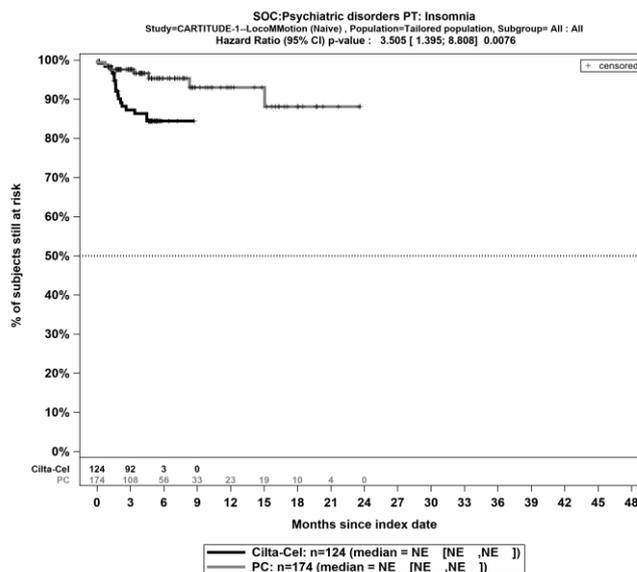
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

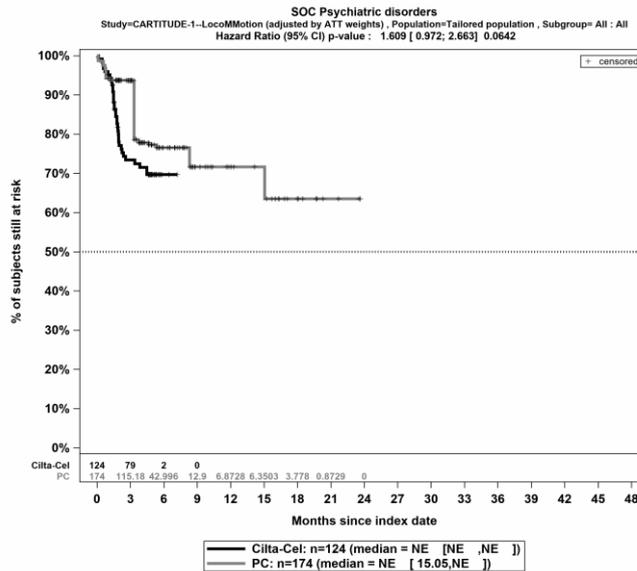
Abbildung 181: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Psychiatrische Erkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

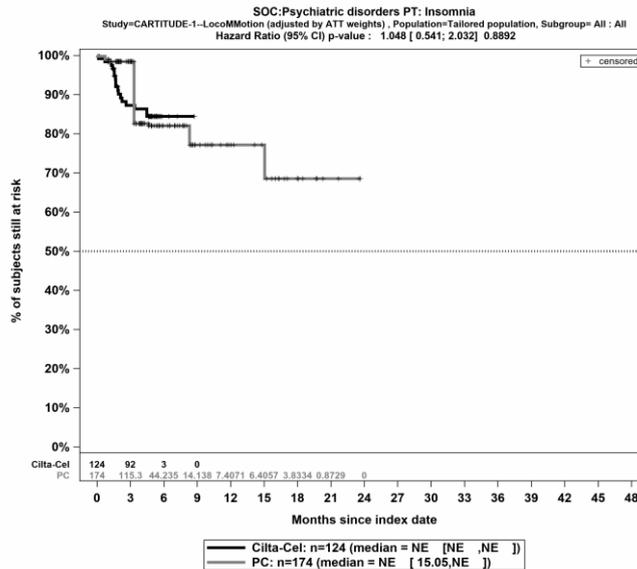
Abbildung 182: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Psychiatrische Erkrankungen - PT Schlaflosigkeit* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 183: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

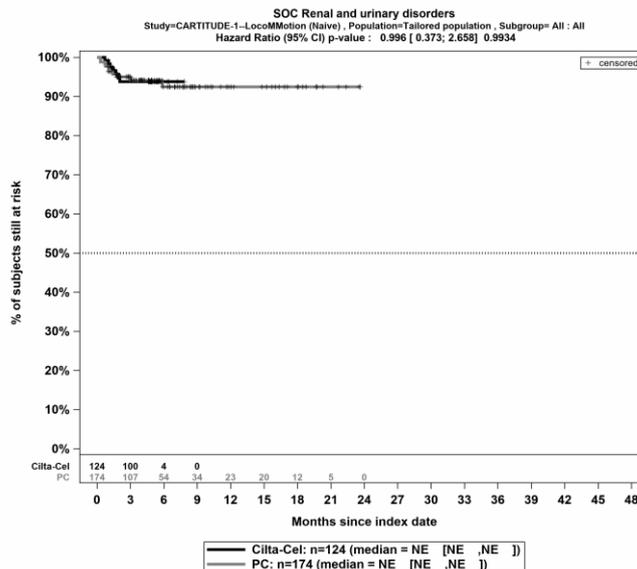


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 184: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen - PT Schlaflosigkeit* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

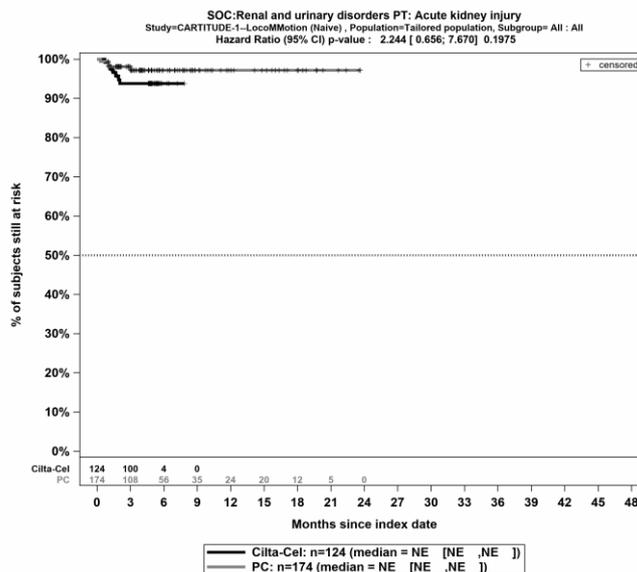
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

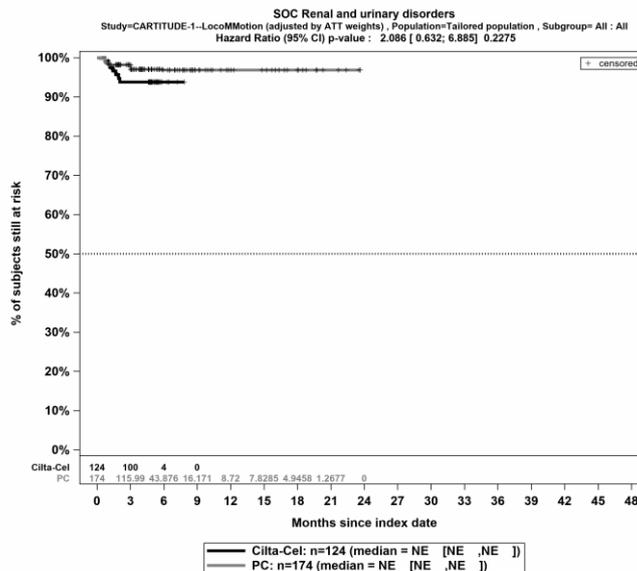
Abbildung 187: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

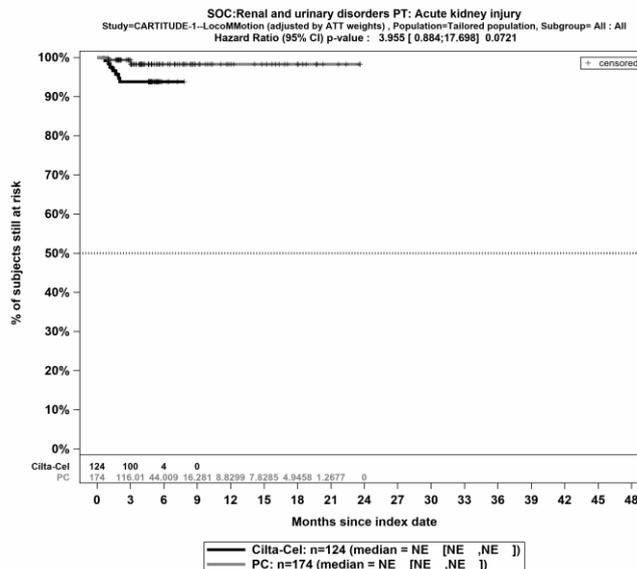
Abbildung 188: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege - PT Akute Nierenschädigung* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



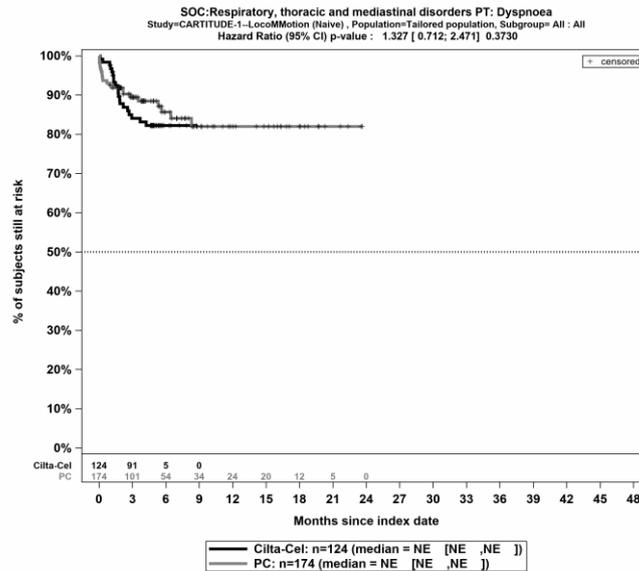
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 189: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



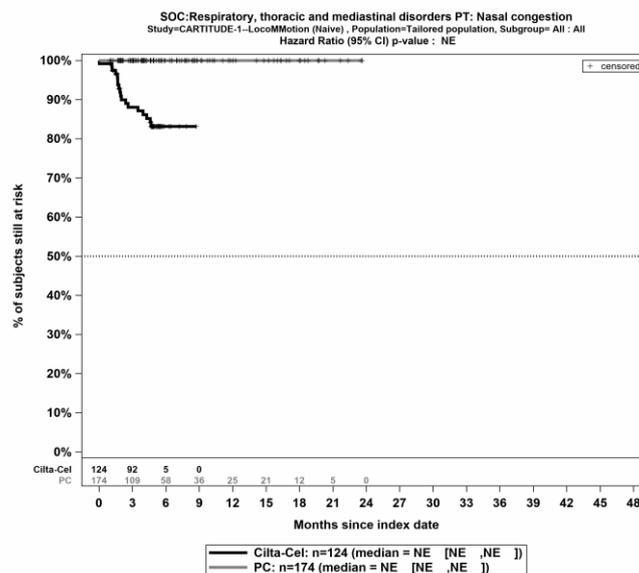
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 190: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege - PT Akute Nierenschädigung für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



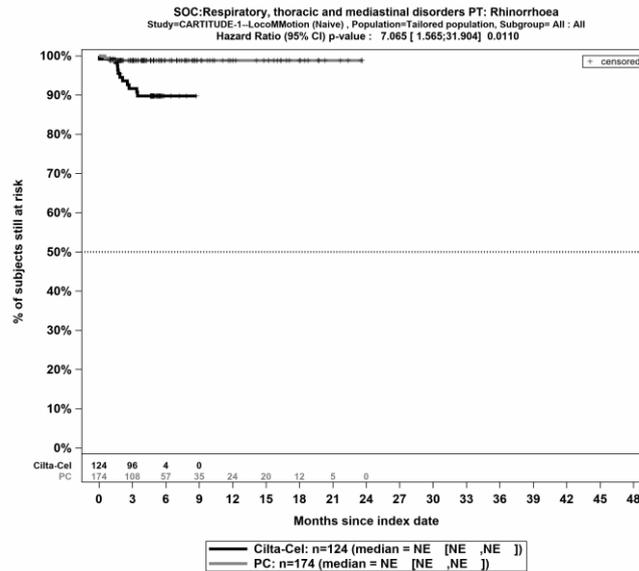
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 193: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* - PT *Dyspnoe* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

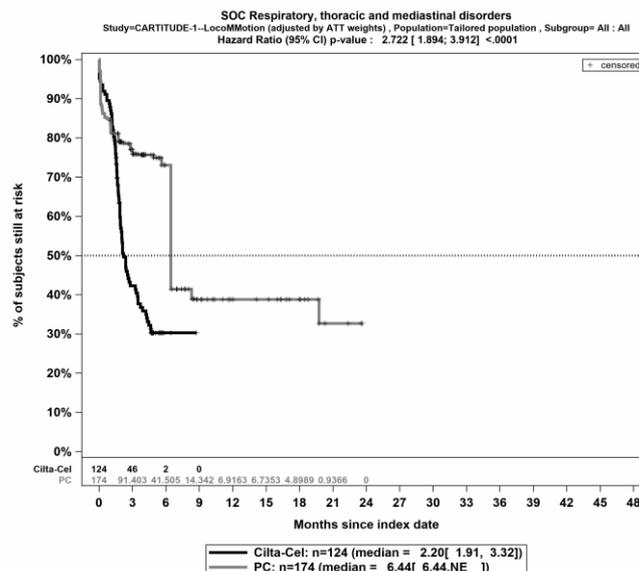
Abbildung 194: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* - PT *Nasenverstopfung* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

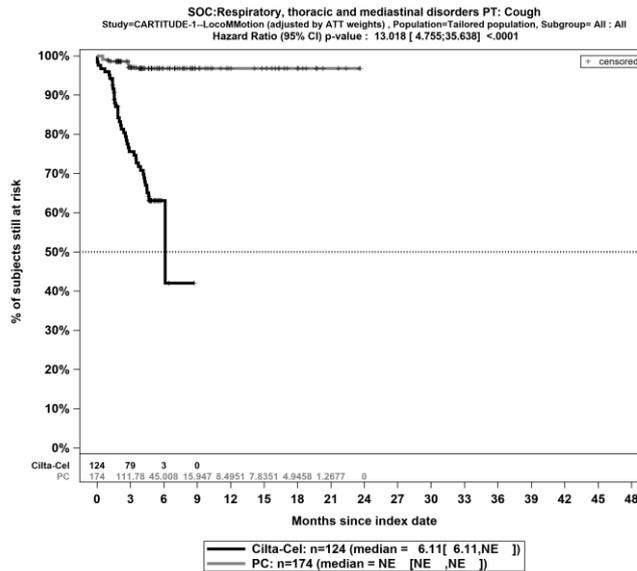
Abbildung 195: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT Rhinorrhö für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



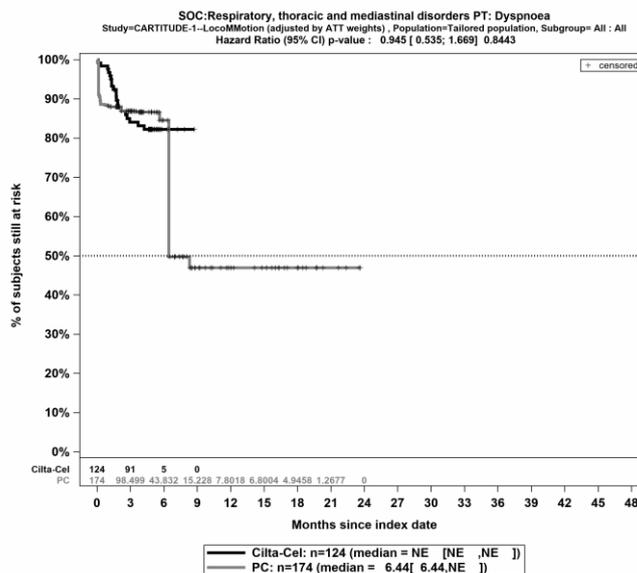
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 196: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



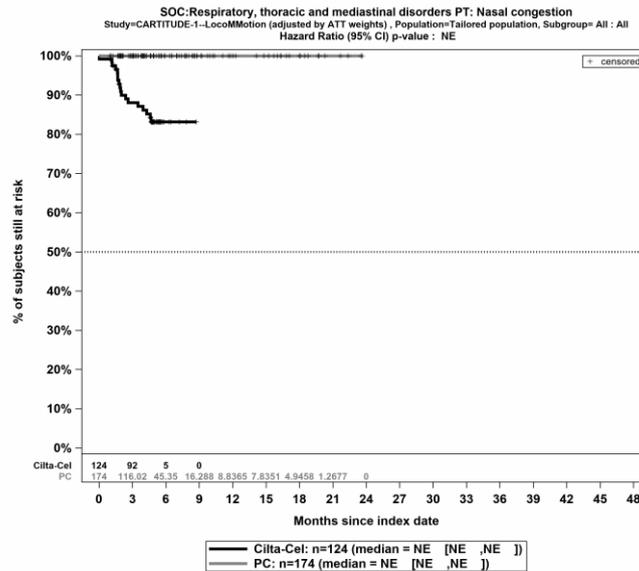
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 197: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* - PT *Husten* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



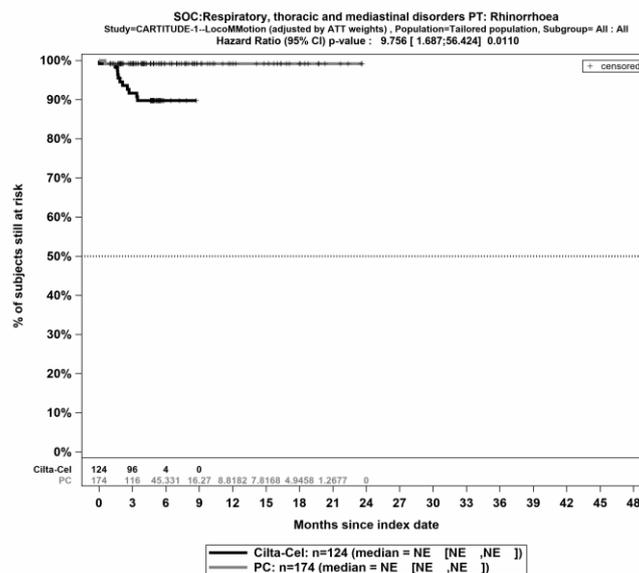
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 198: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* - PT *Dyspnoe* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 199: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* - PT *Nasenverstopfung* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

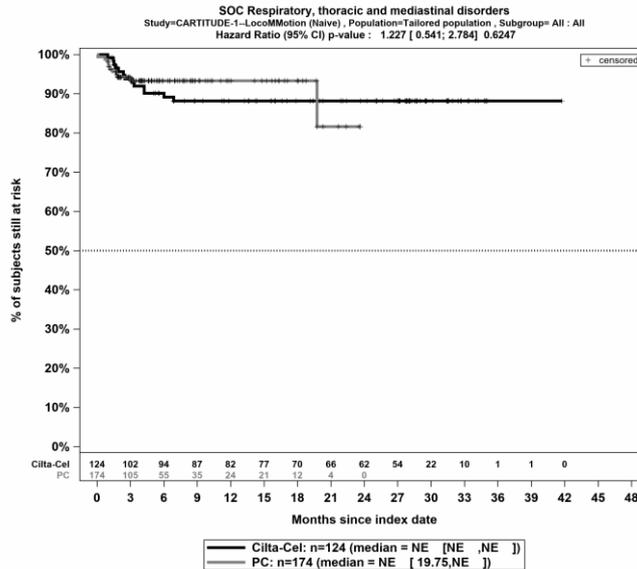


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 200: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* - PT *Rhinorrhö* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LoCoMMotion; ATT

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

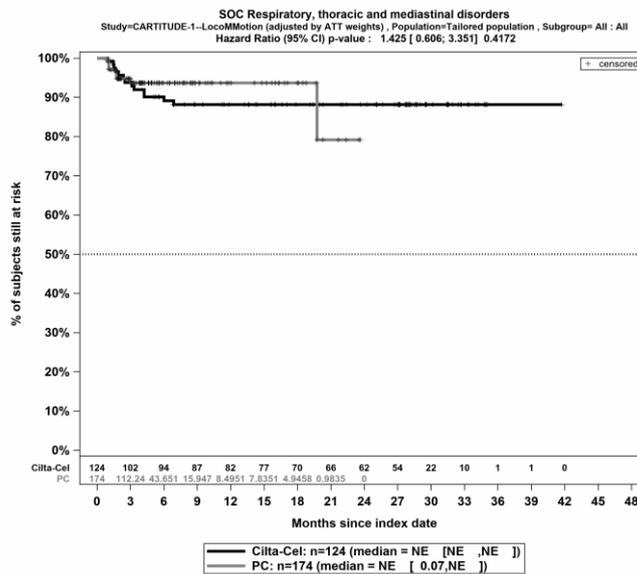
Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 201: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT

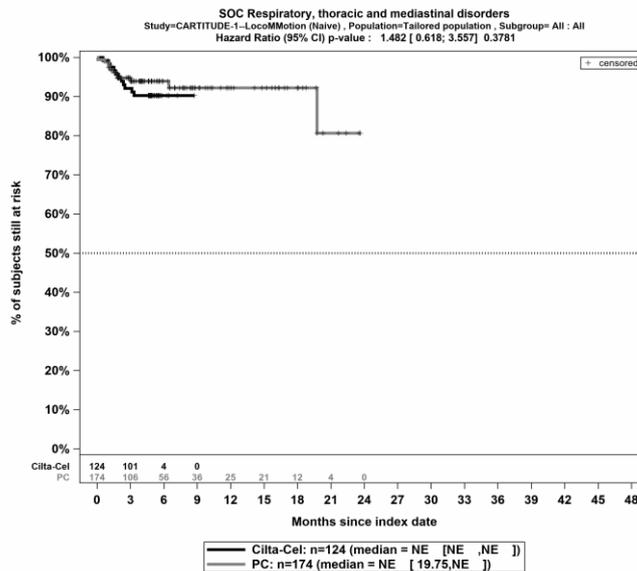


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 202: Kaplan-Meier Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT

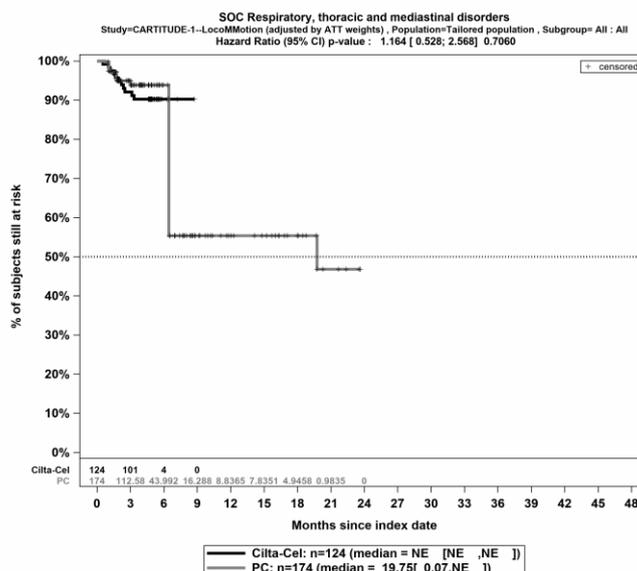
Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 203: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



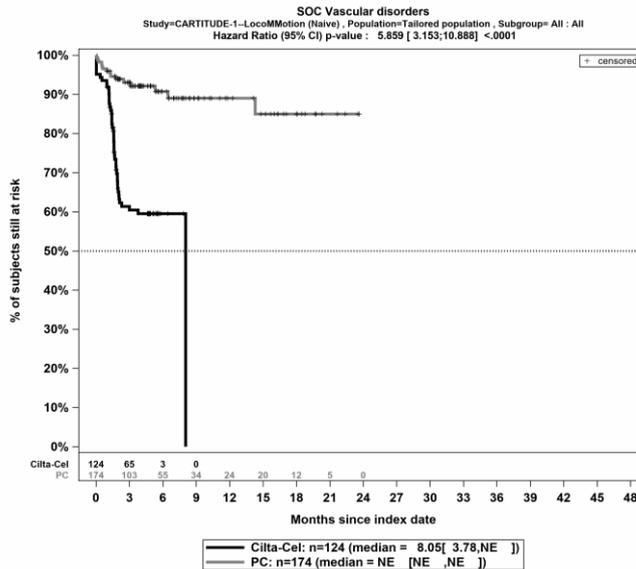
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 204: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

SOC - Gefäßerkrankungen

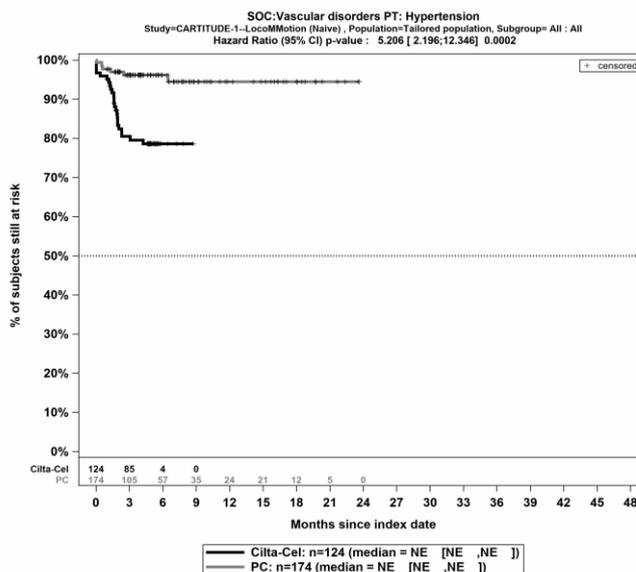
Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



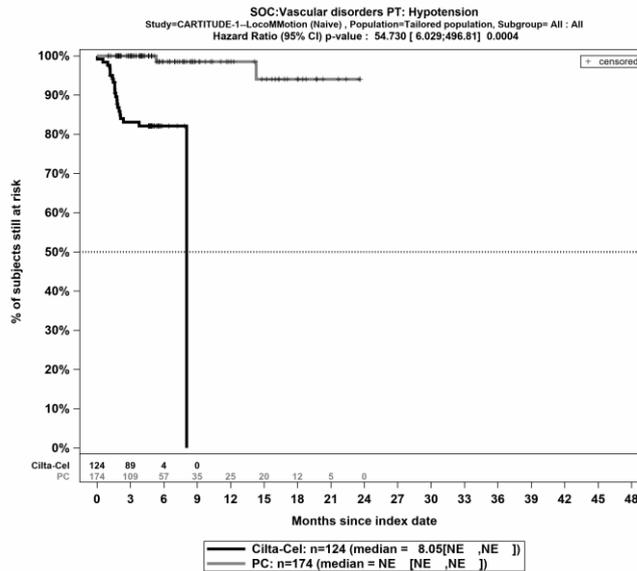
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 207: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßerkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

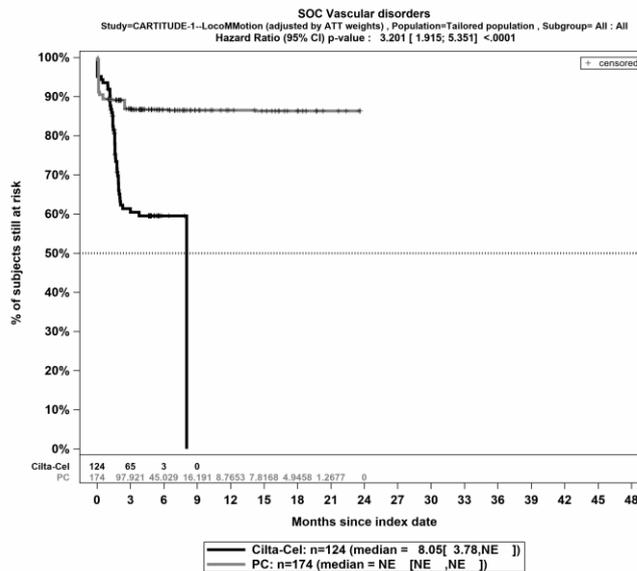
Abbildung 208: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßerkrankungen - PT Hypertonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

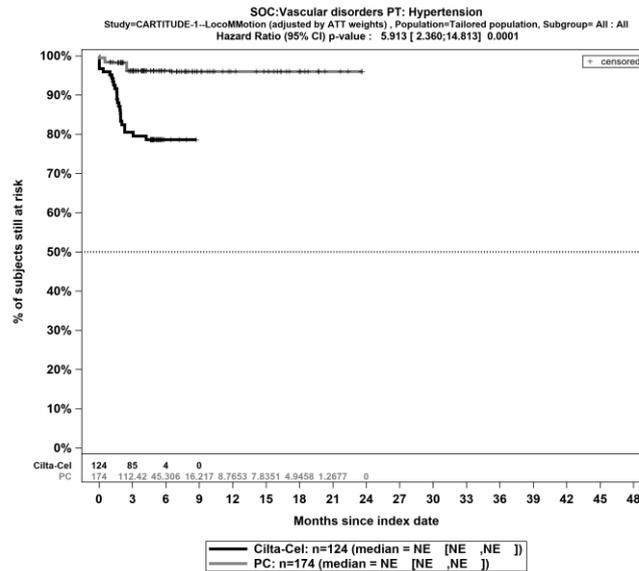
Abbildung 209: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßkrankungen - PT Hypotonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



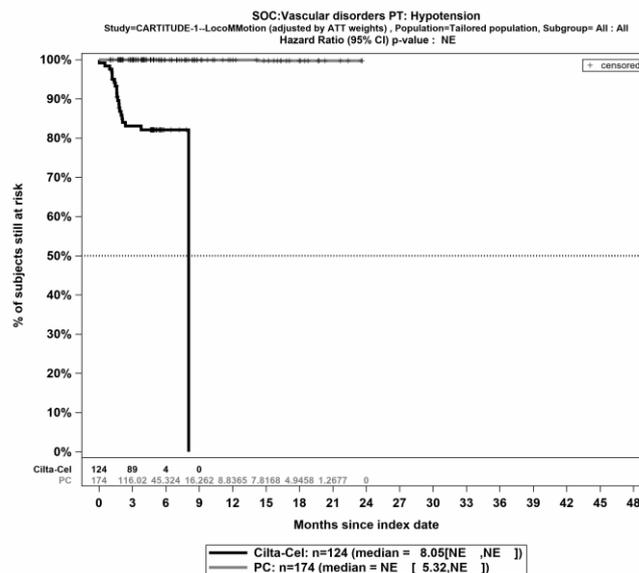
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 210: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 211: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßerkrankungen - PT Hypertonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

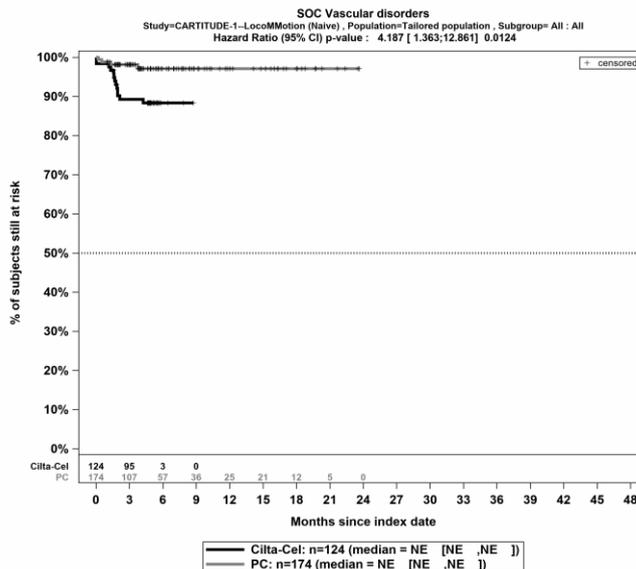


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 212: Kaplan-Meier Kurven für *Jegliche Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßerkrankungen - PT Hypotonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

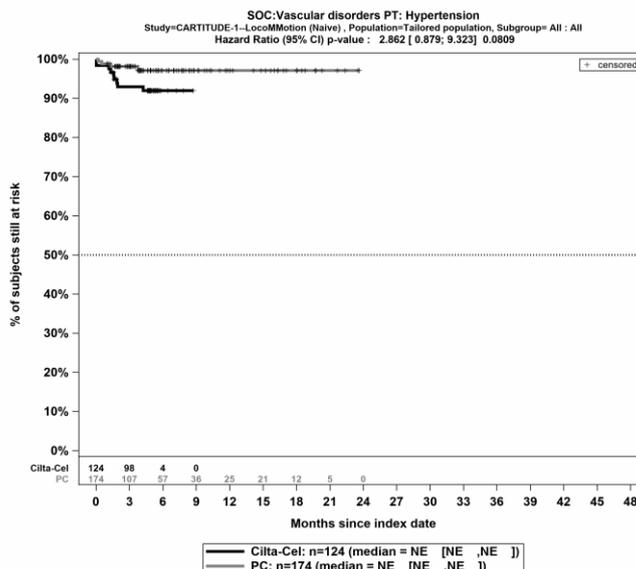
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT

Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

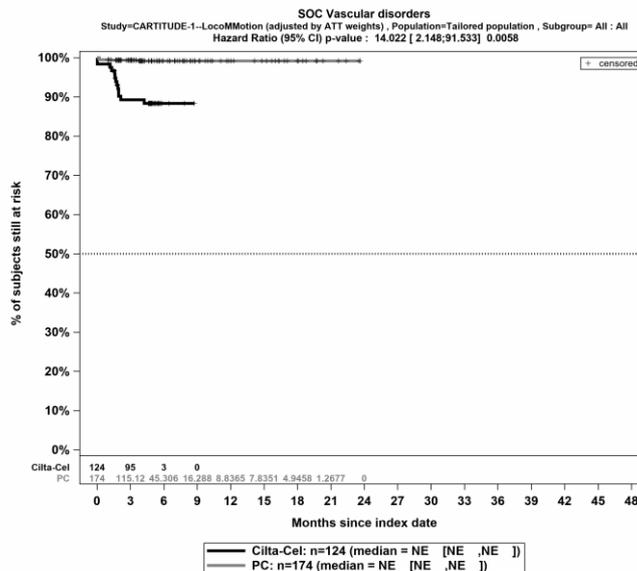
Abbildung 213: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßkrankungen* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

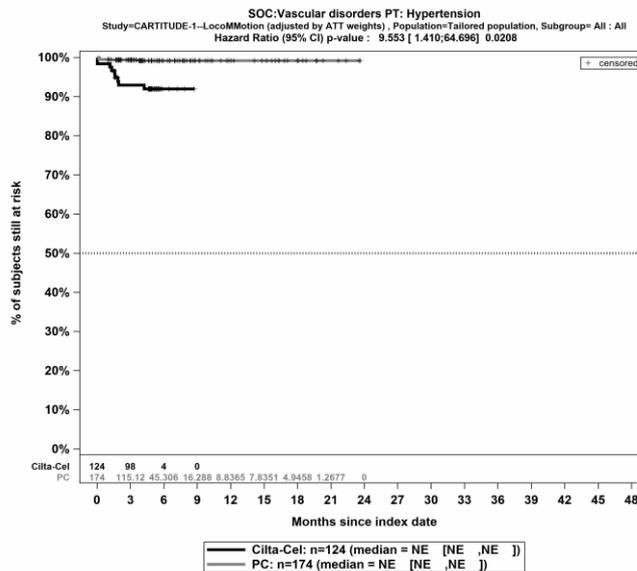
Abbildung 214: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC *Gefäßkrankungen - PT Hypertonie* für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse

ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 215: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC GefäÙerkrankungen für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (13)

Abbildung 216: Kaplan-Meier Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Detaildarstellung nach SOC und PT* in der SOC GefäÙerkrankungen - PT Hypertonie für die ITT-Population, Studienpool CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion; ATT

Anhang 4-I: Spezifizierung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Für die vergleichende Analyse aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion werden die, für die Studie CARTITUDE-1 präspezifizierten, unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse berichtet. Diese *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* umfassen:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Neurotoxizität
- Tumorlysesyndrom
- Sekundärmalignome

Für die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* sollen die vorliegenden PT-Aggregation im Folgenden für beide Studien, CARTITUDE-1 und LocoMMotion, spezifiziert werden:

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Unter dem *Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse* Zytokin-Freisetzungssyndrom sind folgende PT aggregiert:

Aggregierte PT: Zytokin-Freisetzungssyndrom
Cytokine release syndrome

Neurotoxizität

Unter dem *Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse* Neurotoxizität sind folgende PT aggregiert:

Aggregierte PT: Neurotoxizität
Parkinsonism
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Peripheral motor neuropathy
Somnolence
Tremor
Cranial nerve paralysis
Dysgraphia
Motor dysfunction
Neurotoxicity
Peripheral sensory neuropathy
Peroneal nerve palsy
Mental status changes
Confusional state
Personality change
Stereotypy
Diplopia
Asthenia
Muscular weakness
Neuralgia
Noninfective encephalitis
Syncope

Tumorlysesyndrom

Unter dem *Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse* Tumorlysesyndrom sind folgende PT aggregiert:

Aggregierte PT: Tumorlysesyndrom
Blood creatinine increased
Tumour lysis syndrome

Sekundärmalignome

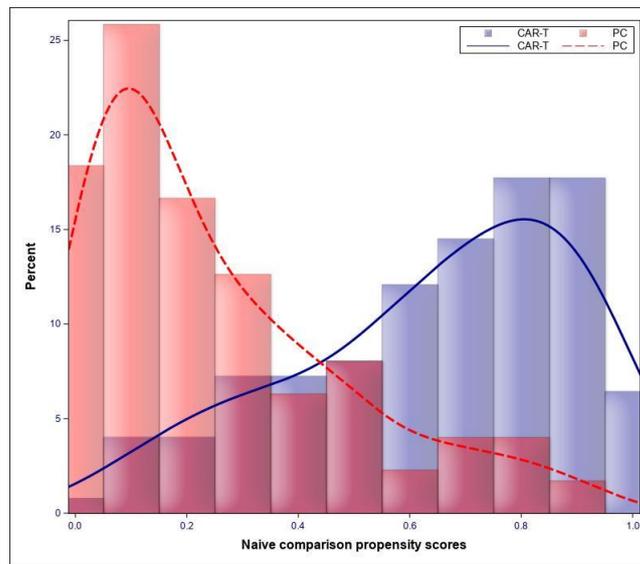
Unter dem *Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse* Sekundärmalignome sind folgende PT aggregiert:

Aggregierte PT: Sekundärmalignome
Acute myeloid leukaemia
Adenocarcinoma
B-cell lymphoma
Basal cell carcinoma
High grade suspected cholangio cellular carcinoma
Lung cancer
Malignant melanoma
Malignant neoplasm of bronchus and lung
Multiple destructive fdg positive lesions throughout the skeleton and skull.
Myelodysplastic syndrome
Myxofibrosarcoma
Prostate cancer
Squamous cell carcinoma
Squamous cell carcinoma of skin

Anhang 4-J: Diagnostische Plots

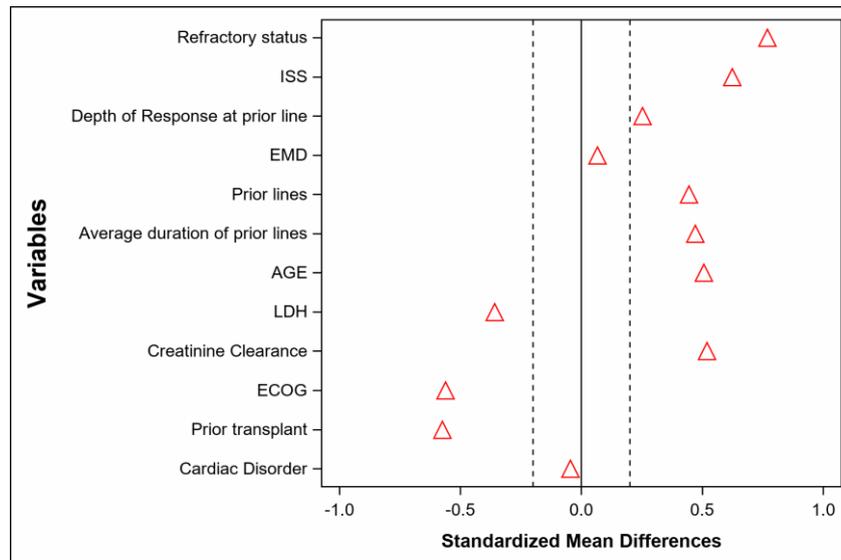
Im Folgenden sind für alle durchgeführten Analysen (Haupt- und Sensitivitätsanalysen) die Verteilung der Propensity Scores sowie die Balanciertheit der Variablen vor und nach Adjustierung graphisch dargestellt.

Naiver Vergleich - Hauptadjustierungsset



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

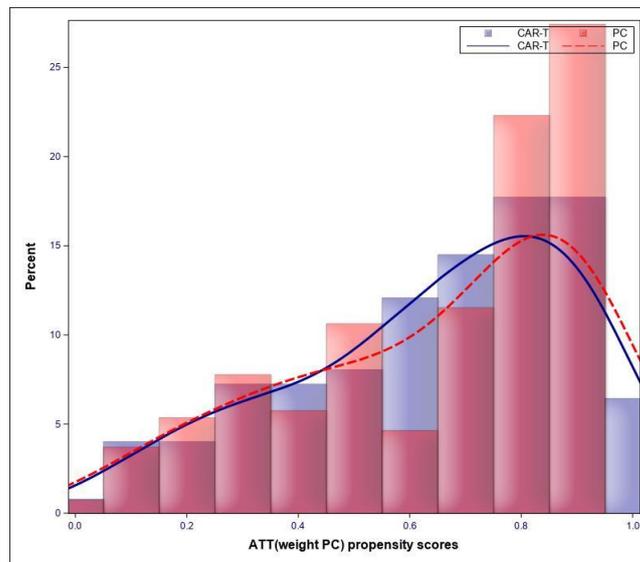
Abbildung 1 (Anhang 4-J): Naiver Vergleich – Hauptadjustierungsset, Verteilung der Propensity Scores



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

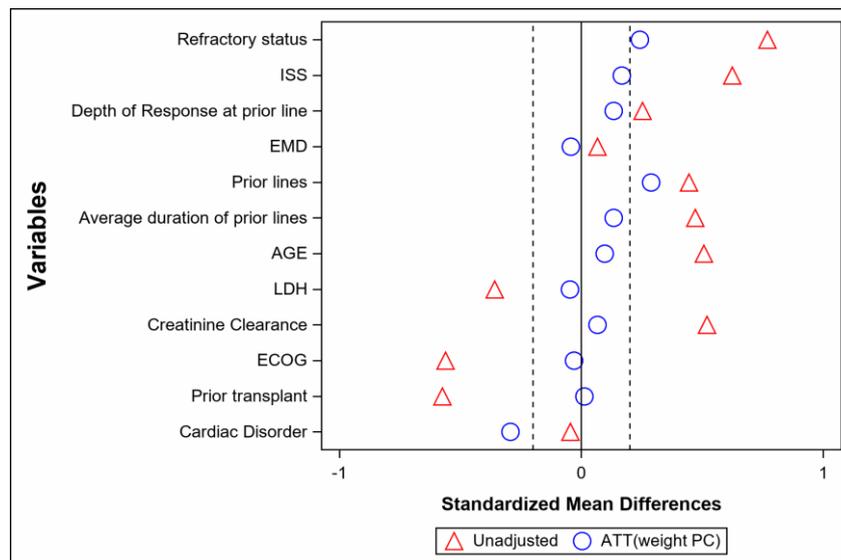
Abbildung 2 (Anhang 4-J): Naiver Vergleich – Hauptadjustierungsset, SMD

Propensity Score Weighting (ATT) - Hauptadjustierungsset



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

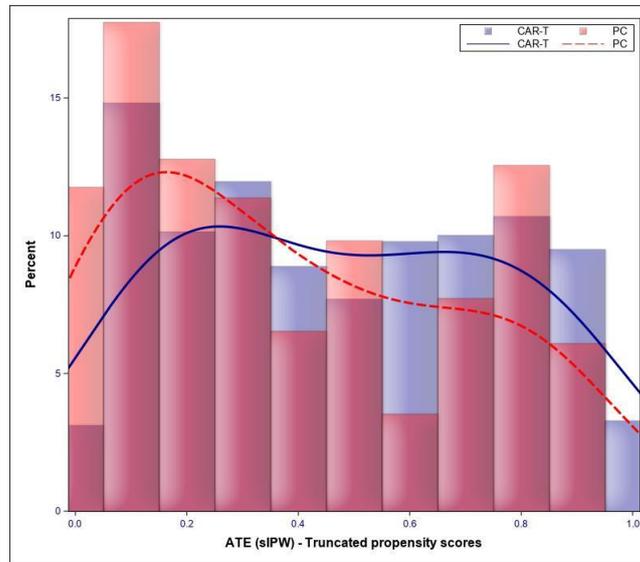
Abbildung 3 (Anhang 4-J): Propensity Score Weighting (ATT) – Hauptadjustierungsset, Verteilung der Propensity Scores



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

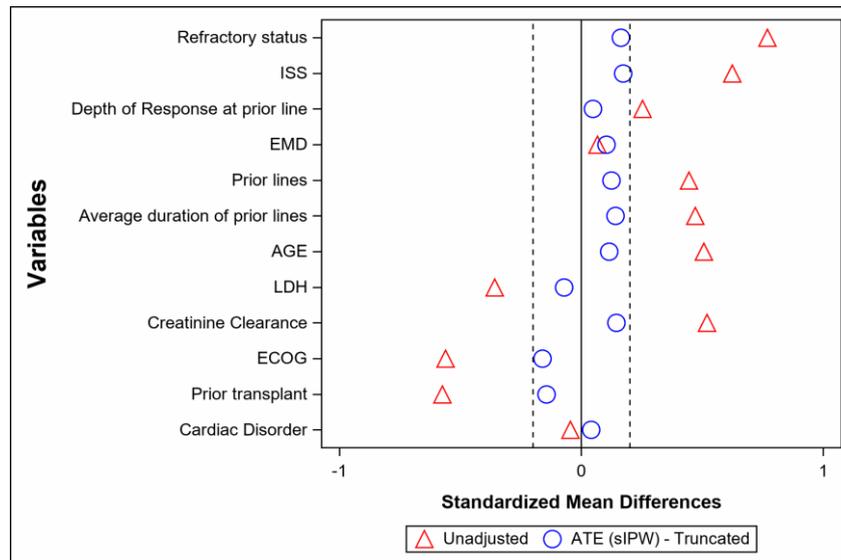
Abbildung 4 (Anhang 4-J): Propensity Score Weighting (ATT) – Hauptadjustierungsset, SMD

Propensity Score Weighting (ATE mit Trunkierung) - Hauptadjustierungsset



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

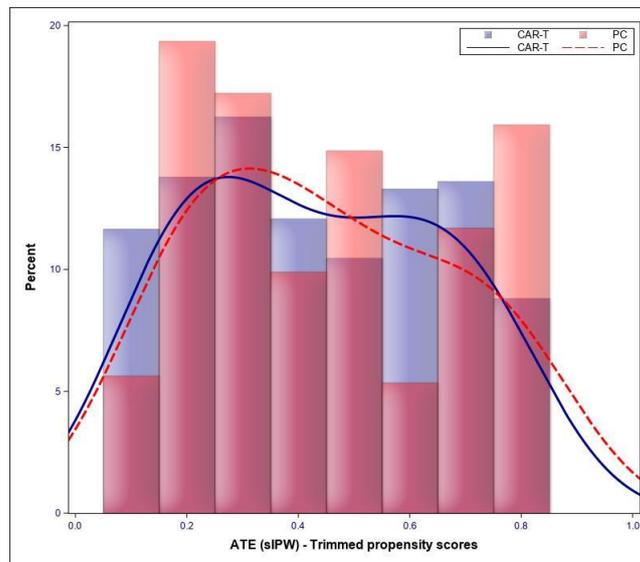
Abbildung 5 (Anhang 4-J): Propensity Score Weighting (ATE mit Trunkierung) – Hauptadjustierungsset, Verteilung der Propensity Scores



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

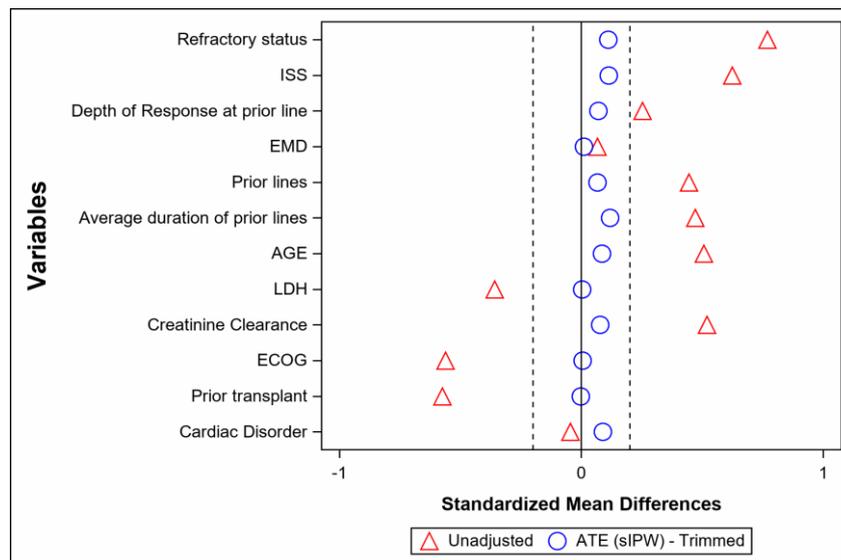
Abbildung 6 (Anhang 4-J): Propensity Score Weighting (ATE mit Trunkierung) – Hauptadjustierungsset, SMD

Propensity Score Weighting (ATE mit Trimmung) - Hauptadjustierungsset



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

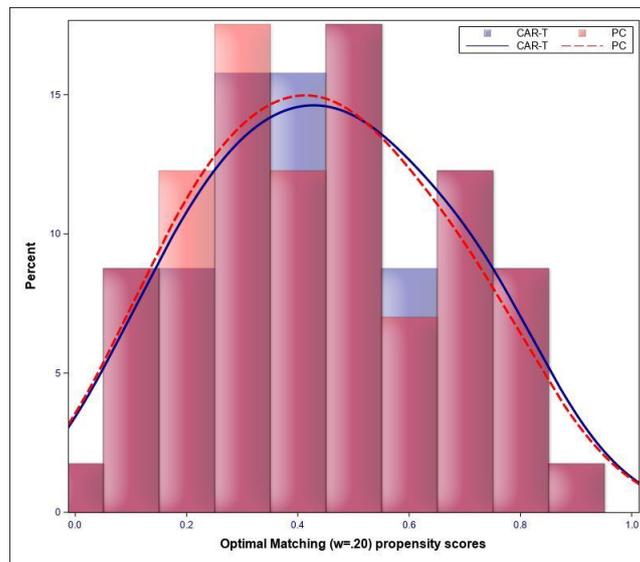
Abbildung 7 (Anhang 4-J): Propensity Score Weighting (ATE mit Trimmung) – Hauptadjustierungsset, Verteilung der Propensity Scores



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

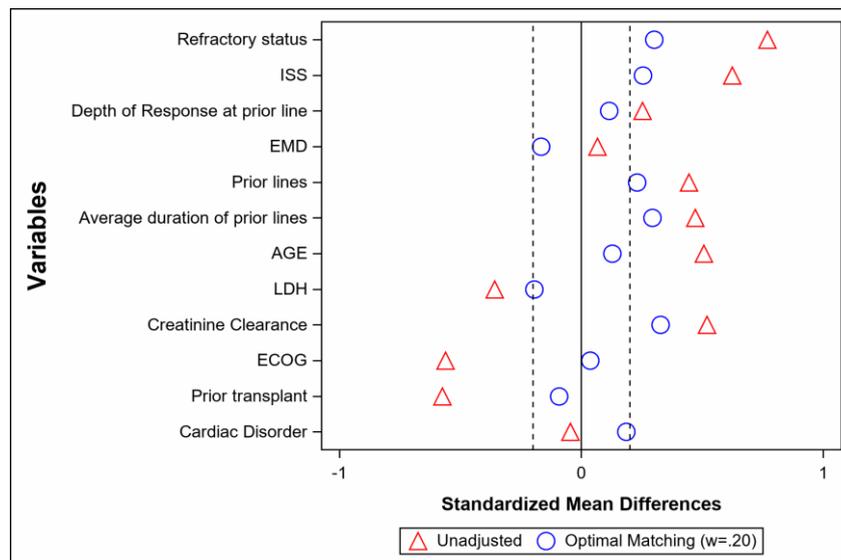
Abbildung 8 (Anhang 4-J): Propensity Score Weighting (ATE mit Trimmung) – Hauptadjustierungsset, SMD

Propensity Score Matching - Hauptadjustierungsset



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

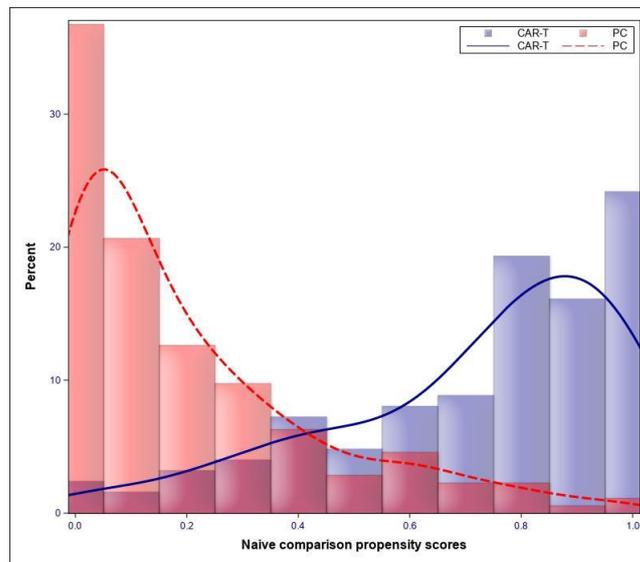
Abbildung 9 (Anhang 4-J): Propensity Score Matching – Hauptadjustierungsset, Verteilung der Propensity Scores



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

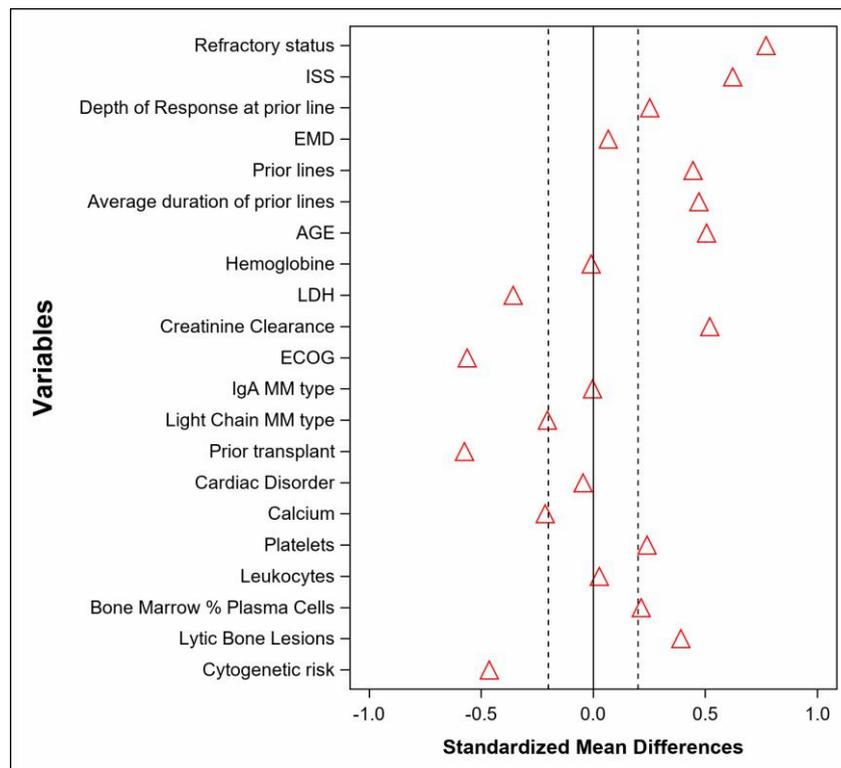
Abbildung 10 (Anhang 4-J): Propensity Score Matching – Hauptadjustierungsset, SMD

Naiver Vergleich – Sensitivitätsadjustierungsset



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

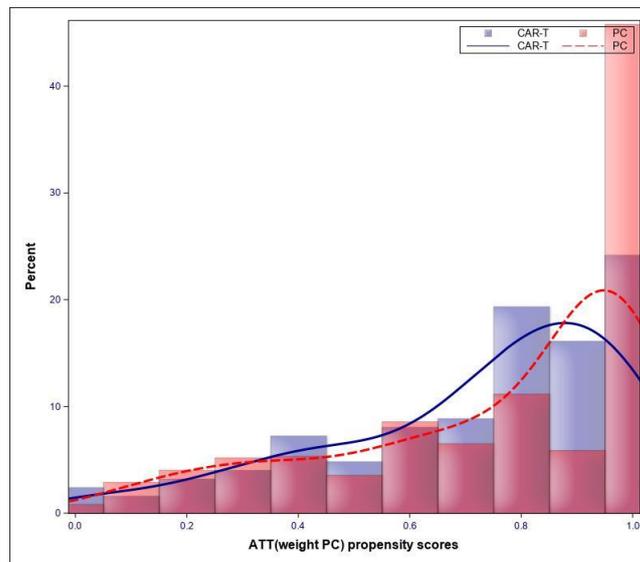
Abbildung 11 (Anhang 4-J): Naiver Vergleich – Sensitivitätsadjustierungsset, Verteilung der Propensity Scores



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

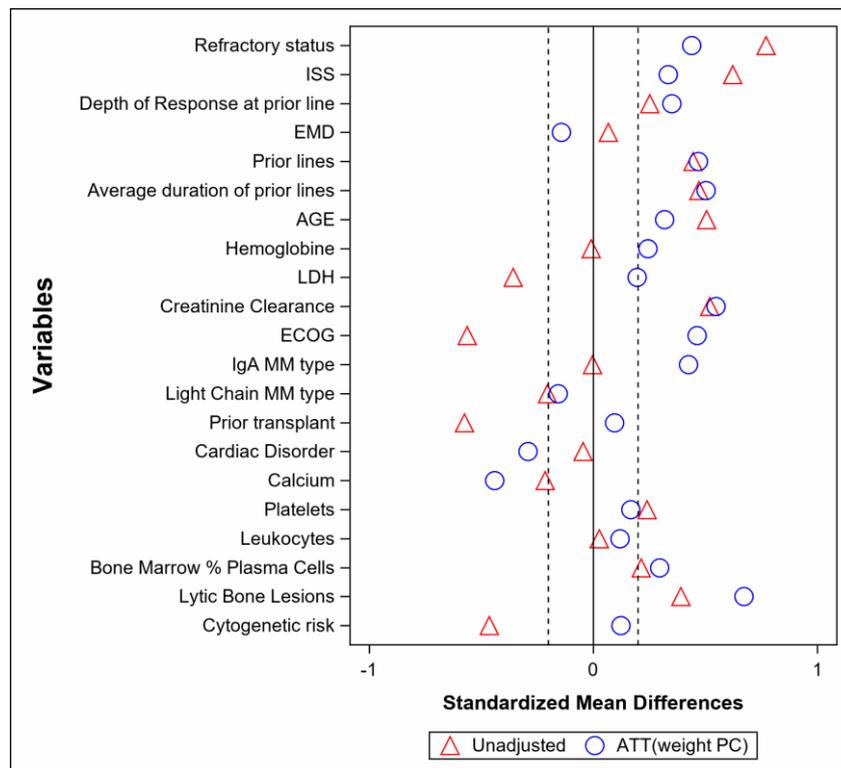
Abbildung 12 (Anhang 4-J): Naiver Vergleich – Sensitivitätsadjustierungsset, SMD

Propensity Score Weighting (ATT) – Sensitivitätsadjustierungsset



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

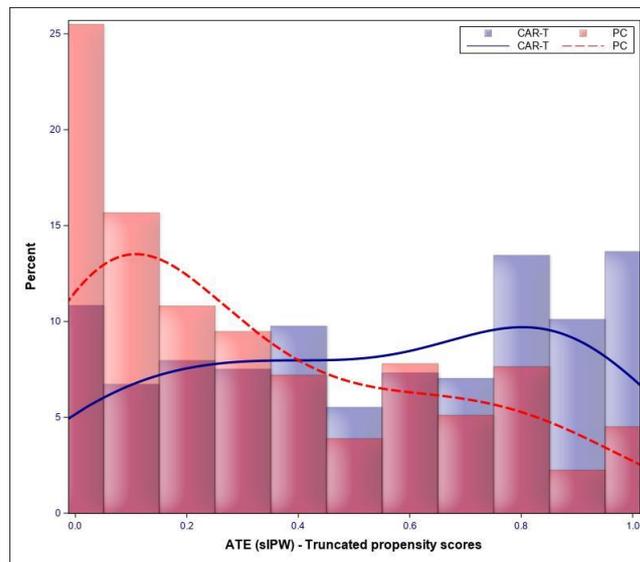
Abbildung 13 (Anhang 4-J): Propensity Score Weighting (ATT) – Sensitivitätsadjustierungsset, Verteilung der Propensity Scores



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

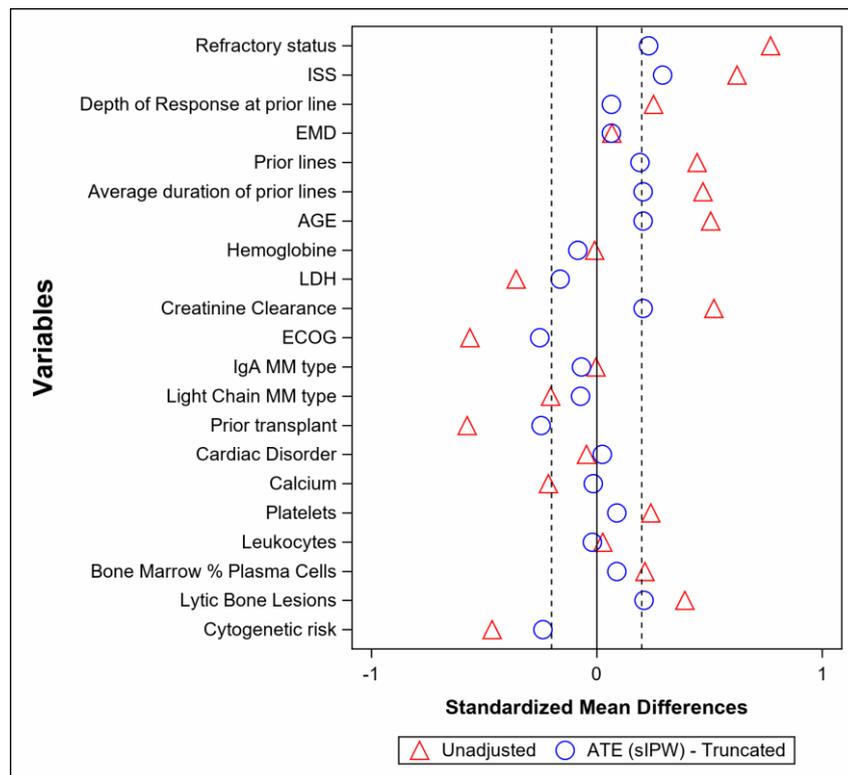
Abbildung 14 (Anhang 4-J): Propensity Score Weighting (ATT) – Sensitivitätsadjustierungsset, SMD

Propensity Score Weighting (ATE mit Trunkierung) – Sensitivitätsadjustierungsset



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

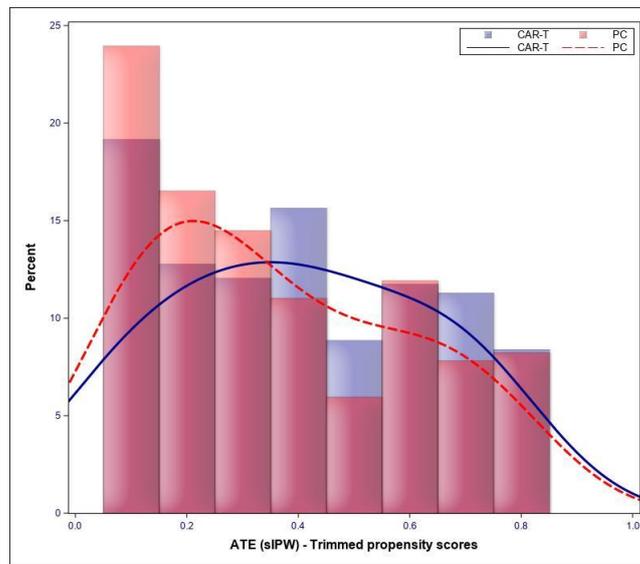
Abbildung 15 (Anhang 4-J): Propensity Score Weighting (ATE mit Trunkierung) – Sensitivitätsadjustierungsset, Verteilung der Propensity Scores



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

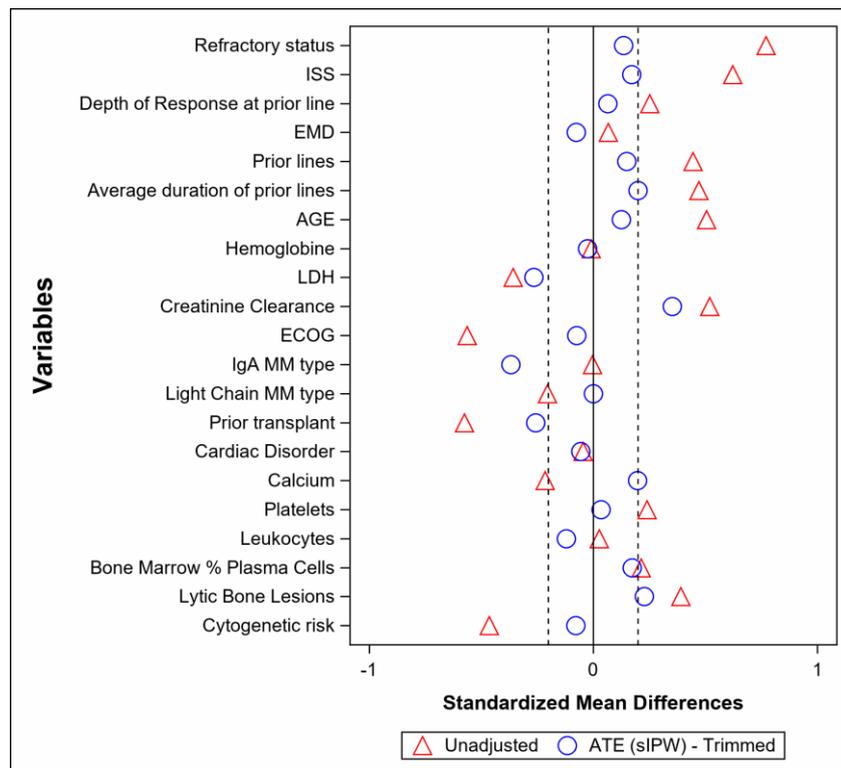
Abbildung 16 (Anhang 4-J): Propensity Score Weighting (ATE mit Trunkierung) – Sensitivitätsadjustierungsset, SMD

Propensity Score Weighting (ATE mit Trimmung) – Sensitivitätsadjustierungsset



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

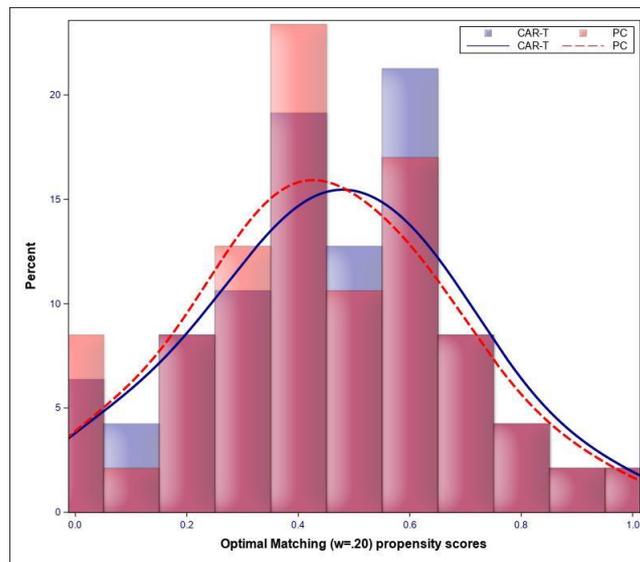
Abbildung 17 (Anhang 4-J): Propensity Score Weighting (ATE mit Trimmung) – Sensitivitätsadjustierungsset, Verteilung der Propensity Scores



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

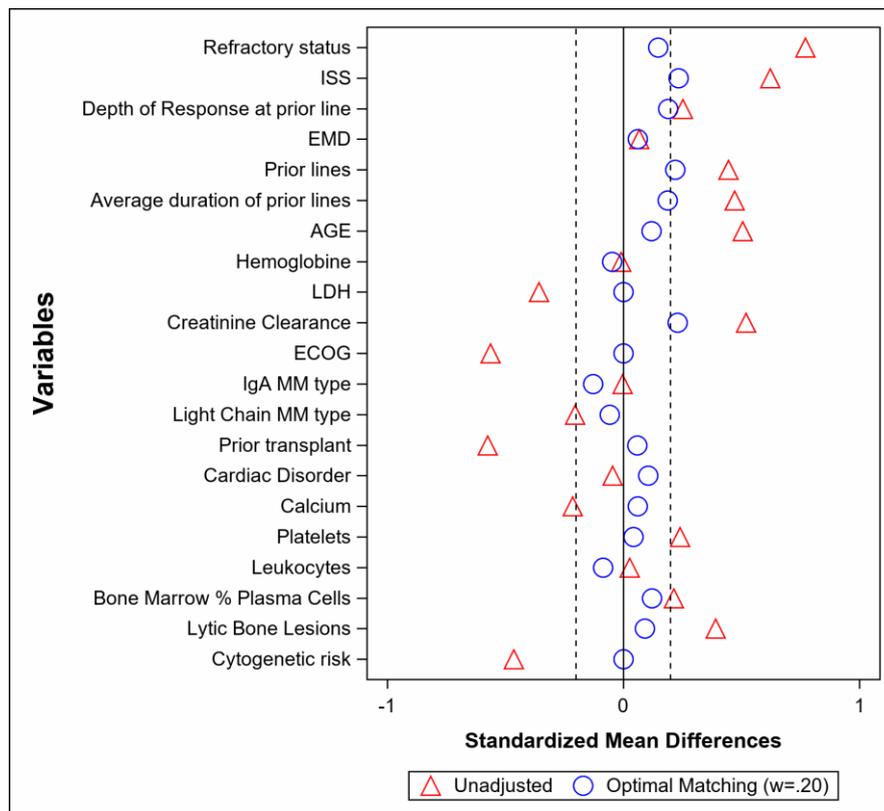
Abbildung 18 (Anhang 4-J): Propensity Score Weighting (ATE mit Trimmung) – Sensitivitätsadjustierungsset, SMD

Propensity Score Matching – Sensitivitätsadjustierungsset



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 19 (Anhang 4-J): Propensity Score Matching – Sensitivitätsadjustierungsset, Verteilung der Propensity Scores



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (6)

Abbildung 20 (Anhang 4-J): Propensity Score Matching – Sensitivitätsadjustierungsset, SMD